

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**THAIZ CRISTINA WYPYCH**

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE SISTEMAS BUCOADESIVOS  
CONTENDO DICLOFENACO SÓDICO**

**Curitiba**

**2009**

**THAIZ CRISTINA WYPYCH**

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE SISTEMAS BUCOADESIVOS  
CONTENDO DICLOFENACO SÓDICO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Concentração Insumos, Medicamentos e Correlatos, Departamento de Farmácia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre.

**Orientador: Prof. Dr. Itamar Francisco  
Andreazza**

**Curitiba  
2009**

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Itamar Francisco Andreazza pela orientação, pela motivação, por ter tornado a pesquisa viável, credibilidade, confiança e amizade.

À Profa. Mayumi E. O. Sato pela amizade, respeito e confiança, sempre disponível para ajudar.

À Profa. Letícia Norma Carpentieri Rodrigues por sua assessoria e valiosas sugestões, no auxílio no desenvolvimento dos ensaios de dissolução e análise térmica.

A Capes pelo apoio financeiro e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas pela oportunidade de desenvolvimento do estudo.

À Universidade Positivo pelo empréstimo de suas instalações para as análises térmicas.

À Professora Tânia Maria Bordin Bonfim e o Laboratório de Enzimologia pelo empréstimo do aparelho espectrofotômetro UV-vis.

Ao laboratório de Farmacognosia pelo empréstimo de reagentes e matérias.

À Maria da Graça Teixeira de Toledo pelo auxílio nos ensaios, empréstimo de materiais e amizade.

À Inês Marques técnica de laboratório de Tecnologia Farmacêutica, pela cooperação na elaboração dos produtos.

À minha família Nadia M. C. Wypych, Roberto Wypych Jr., Marina L. Wypych e Patrícia R. Wypych, pela compreensão, paciência e por estarem sempre presentes.

Ao meu marido Rafael L. F. Cabral, pelo constante incentivo, pelo seu companheirismo, por estar comigo durante todos os momentos.

À minhas sócias Fábiana C. Fornara e Roberta C. Munhoz por permitirem que eu tornasse a pesquisa viável, sempre substituindo minhas ausências no meu local de trabalho.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a conclusão da pesquisa, muito obrigada.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>18</b>
2.1	ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES (AINE)	18
2.2	DICLOFENACO SÓDICO	19
2.2.1	Características físico-químicas	19
2.2.2	Farmacocinética	21
2.2.3	Mecanismo de ação	21
2.2.4	Efeitos terapêuticos	22
2.2.5	Efeitos colaterais	22
2.2.6	Precauções	23
2.3	FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA	24
2.4	SISTEMAS BIOADESIVOS	25
2.5	POLÍMEROS BIOADESIVOS	27
2.5.1	Polímeros Sintéticos	29
2.5.2	Polímeros Naturais	33
2.6	MECANISMOS E PRINCÍPIOS DA BIOADESÃO	34
2.7	ABSORÇÃO A PARTIR DA VIA BUCAL E SUBLINGUAL	37
2.7.1	Mecanismo de absorção	41
2.8	LIBERAÇÃO DO FARMACO	43
2.9	ADJUVANTES FARMACEUTICOS	45
<b>3</b>	<b>OBJETIVO GERAL</b>	<b>47</b>
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	47

<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>48</b>
4.1	MATERIAIS E EQUIPAMENTOS	48
4.1.1	Materiais	48
4.1.2	Equipamentos	48
4.2	MÉTODOS	49
4.2.1	Determinação de pureza do diclofenaco sódico por calorimetria exploratória diferencial (DSC).	49
4.2.2	Curva Analítica	49
4.2.3	Preparação das matrizes hidrofílicas bucoadesivas	50
4.3	AVALIAÇÃO DAS MATRIZES HIDROFÍLICAS BUCOADESIVAS	51
4.3.1	Determinação do Índice de Intumescimento das matrizes hidrofílicas bucoadesivas (SI)	51
4.3.2	Estudo de Adesão <i>in vitro</i> das matrizes hidrofílicas bucoadesivas	51
4.3.3	Determinação do tempo de aderência <i>in vitro</i> das matrizes hidrofílicas bucoadesivas	52
4.3.4	Perfil de dissolução <i>in vitro</i> das matrizes hidrofílicas bucoadesivas	53
4.3.5	Determinação do modelo cinético das matrizes hidrofílicas	54
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	<b>55</b>
5.1	ANÁLISE TÉRMICA	55
5.2	CURVA ANALÍTICA	56
5.3	ÍNDICE DE INTUMESCIMENTO (SI) DAS MATRIZES HIDROFÍLICAS BUCOADESIVAS	57
5.4	ESTUDO DE ADESÃO <i>IN VITRO</i> DAS MATRIZES HIDROFÍLICAS BUCOADESIVAS	60

	5.5 DETERMINAÇÃO DO TEMPO DE ADERÊNCIA <i>IN VITRO</i> DAS MATRIZES HIDROFÍLICAS BUCOADESIVAS	62
	5.6 ÍNDICE DE INTUMESCIMENTO <i>VERSUS</i> ÍNDICE DE ADESIVIDADE	62
	5.7 PERFIL DE DISSOLUÇÃO <i>IN VITRO</i> DAS MATRIZES HIDROFÍLICAS BUCOADESIVAS	63
	5.8 PERFIL DE DISSOLUÇÃO <i>VERSUS</i> ÍNDICE DE INTUMESCIMENTO	74
	5.9 DETERMINAÇÃO DO MODELO CINÉTICO DE DISSOLUÇÃO DO FÁRMACO A PARTIR DAS MATRIZES HIDROFÍLICAS	75
6	<b>CONCLUSÃO</b>	77
7	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	78

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Fórmula Estrutural do diclofenaco sódico	20
FIGURA 2	Fórmula Estrutural do HPMC	31
FIGURA 3	Fórmula Estrutural do policarbofil	32
FIGURA 4	Fórmula Estrutural da goma guar	33
FIGURA 5	Fórmula Estrutural da goma xantana	34
FIGURA 6	Anatomia da mucosa oral	38
FIGURA 7	Liberação do fármaco a partir de um polímero	43
FIGURA 8	Esquema ilustrativo das frentes de movimento (intumescimento, difusão e erosão)	44
FIGURA 9	Balança utilizada para avaliar índice de adesividade adaptado de Desai e Kumar (2004)	52
FIGURA 10	Aparelho de desintegração usado para a determinação do tempo de aderência <i>in vitro</i>	53
FIGURA 11	Curva DSC do Diclofenaco sódico obtida em atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (100mL.min <sup>-1</sup> ), na velocidade de 10C°.min. <sup>-1</sup> .	55
FIGURA 12	Curva analítica do Diclofenaco sódico obtida em tampão fosfato (pH 6,8)	56
FIGURA 13	Índice de intumescimento das matrizes hidrofílicas bucoadesivas: F1-PC/CM; F2 - PC/GG; F3 – PC/GX; F4 – PC/HPMC; F5 – GG/CM; F6 – GG/GX; F7 – GG/HPMC; F8 – GX/CM; F9 – GX/HPMC; F10 – HPMC/CM; F11 – CM (n=3)	58
FIGURA 14	Representação gráfica da relação de índice de intumescimento e índice de adesividade	62
FIGURA 15	Perfil de dissolução de F1 (PAA/CM) obtido em tampão fosfato pH 6,8	64
FIGURA 16	Perfil de dissolução de F2 (PAA/GG) obtido em tampão fosfato pH 6,8	64
FIGURA 17	Perfil de dissolução de F3 (PAA/GX) obtido em tampão fosfato pH 6,8	65

FIGURA 18	Perfil de dissolução de F4 (PAA/HPMC) obtido em tampão fosfato pH 6,8	66
FIGURA 19	Perfil de dissolução de F5 (GG/CM) obtido em tampão fosfato pH 6,8	66
FIGURA 20	Perfil de dissolução de F6 (GG/GX) obtido em tampão fosfato pH 6,8	67
FIGURA 21	Formulação F6 (GX/GG) após 720 minutos em contato com água	67
FIGURA 22	Perfil de dissolução de F7 (GG/HPMC) obtido em tampão fosfato pH 6,8	68
FIGURA 23	Perfil de dissolução de F8 (GX/CM) obtido em tampão fosfato pH 6,8	69
FIGURA 24	Perfil de dissolução de F9 (GX/HPMC) obtido em tampão fosfato pH 6,8	69
FIGURA 25	Perfil de dissolução de F10 (HPMC/CM) obtido em tampão fosfato pH 6,8	70
FIGURA 26	Perfil de dissolução de F11(CM) obtido em tampão fosfato pH 6,8	71
FIGURA 27	Perfil de dissolução das formulações (F1, F2, F3, F4) obtido em tampão fosfato pH 6,8	71
FIGURA 28	Perfil de dissolução das formulações (F2, F5, F6, F7) obtido em tampão fosfato pH 6,8	72
FIGURA 29	Perfil de dissolução das formulações (F3, F6, F8, F9) obtido em tampão fosfato pH 6,8	73
FIGURA 30	Perfil de dissolução das formulações (F4, F7, F9, F10) obtido em tampão fosfato pH 6,8	73
FIGURA 31	Perfil de dissolução das formulações (F1, F5, F8, F10, F11) obtido em tampão fosfato pH 6,8	74
FIGURA 32	Representação gráfica da relação de índice de intumescimento e % de Diclofenaco sódico dissolvido ao final de 720 min.	74



## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	Fotos das matrizes hidrofílicas F3 e F6 antes do ensaio e após 720 minutos de ensaio	57
QUADRO 2	Figuras ilustrativas da formação da camada de gel em torno da matriz hidrofílica (F2, F4, F5, E F10)	59

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Composição das matrizes hidrofílicas bucoadesivas avaliadas	50
TABELA 2	Índice de adesividade <i>in vitro</i> e determinação do tempo de aderência <i>in vitro</i> das matrizes hidrofílicas bucoadesivas (n=3)	61
TABELA 3	Valores do coeficiente de correlação na determinação do modelo cinético de liberação do diclofenaco sódico nas formulações avaliadas	76

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

-COOH – grupamento carboxila  
-OH – grupamento hidroxila  
AINE - antiinflamatórios não esteróides  
AUC – área sob a curva  
BCS – sistema de classificação biofarmacêutica  
 $C_{\max}$  – concentração máxima  
 $\text{Cl}^-$  - íon cloreto  
CM – celulose microcristalina  
Cps - centipoises  
COX – ciclooxigenase  
COX-1 - ciclooxigenase-1  
COX-2 - ciclooxigenase -2  
Da- dáltons  
DS – diclofenaco sódico  
DSC – calorimetria exploratória diferencial  
g – grama  
GG – goma guar  
GX – goma xantana  
HPMC - hidroxipropilmetilcelulose  
IL-1 – interleucina 1  
Kg – kilograma  
kgf – kilograma força  
L – litros  
Mg – miligramas  
Min. – minutos  
mL – mililitro  
mm - milímetros  
mPa.s – mili pascal por segundo  
N - nitrogênio  
 $\text{Na}^+$  - cátion sódio  
nm – nanômetro

PAA – poliacarbofil

PG – prostaglandina

PVP-K30 - polivinilpirrolidona K30

$r^2$  – coeficiente de correlação de Pearson

rpm - rotação por minuto

s - segundos

SI - índice de intumescimento

## RESUMO

Formas farmacêuticas bioadesivas são preparações que podem ser usadas para tratamentos tópicos e sistêmicos. São sistemas contendo o fármaco disperso num polímero que tem como característica principal aderir a camada mucosa, podendo também controlar a liberação do fármaco. Onze formulações foram preparadas contendo os seguintes polímeros: Hidroxipropilmetilcelulose, Policarbofil, Goma guar e Goma xantana isolados e em combinação. Como fármaco modelo utilizou-se o diclofenaco sódico, um antiinflamatório não-esteroidal, potente inibidor competitivo reversível da atividade da ciclooxygenase. Para todas as formulações foram avaliadas quanto ao índice de intumescimento, índice de adesividade, tempo de adesão e liberação da porcentagem dissolvida do fármaco. Os resultados mostraram que as formulações que apresentaram o maior índice de intumescimento foram a F3 (PAA/GX) e a F6 (GG/GX), ambas contendo a goma xantana na sua composição; e os menores índices de intumescimento foram observados para as formulações F1 (PAA/CM) e F10(HPMC/CM). A formulação F4 (PAA/HPMC) apresentou o maior índice adesivo e F10 (HPMC/CM) o menor. F1 (PAA/CM) apresentou o melhor desempenho como matriz hidrofílica adesiva de liberação modificada com cinética de dissolução de ordem zero. A hidroxipropilmetilcelulose, goma guar e goma xantana, quando utilizados isoladamente, apresentaram baixa adesividade sendo indicadas para o preparo de formas farmacêuticas adesivas em associação entre si ou com outros polímeros.

## **ABSTRACT**

Bioadhesive systems are pharmaceutical forms that could be used for treatments topics and systemic. Are systems containing the drug diffused into the polymer that have the main feature to adhere to the mucus layer, could being also to control the release drug. Eleven formulations have been prepare containing the following bioadhesive polymers: hydroxylpropylmethylcellulose, polycarbophil, guar gum and xanthan gum isolated and in combination. The drug model was been used was diclofenac sodium, an nonsteroid anti-inflammatory, potent inhibitor competitive reversible of the activity of cyclooxygenase. All the formulations had been evaluated the swelling index, adhesive index, time of adhesive and drug release profile (%). The results showed that the formulations that presented the most swelling index were the F3 (PAA/GX) and F6 (GG/GX), the both containing the xanthan gum in its composition. And the smaller index swelling had been F1 (PAA/CM) and F10 (HPCMC/CM). The F4 (PAA/HPMC) formulation had presented the best adhesive index and F10 (HPMC/CM) the worse. F1 (PAA/CM) presented the best acting how matrix hydrophilic adhesive to controlled release with zero-order release kinetic. The hydroxylpropylmethylcellulose, guar gum and xanthan gum when use isolated, presented low adhesiveness, been indicate for the preparing of bioadhesive systems just in association into together or with others polymers.

## 1 - INTRODUÇÃO

Nas ultimas décadas, a pesquisa no campo de tecnologia farmacêutica tem despertado grande interesse no desenvolvimento de sistemas diferenciados para a administração de fármacos, permitindo terapias inovadoras e com alto grau de especificidade. Dificuldades associadas com administração parenteral e baixa biodisponibilidade oral permitiram a exploração de novas alternativas na administração de fármacos, que incluem administração pulmonar, ocular, nasal, retal, transdermal, sublingual, vaginal e bucal (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006).

A mucosa bucal é um sítio potencial para a administração de fármacos, e constitui um desafio para o desenvolvimento de formas farmacêuticas com objetivo de liberar o fármaco diretamente na mucosa (PATEL, PRAJAPATI, PATEL, 2007).

A administração de fármacos a partir da mucosa bucal exige a elaboração de uma forma farmacêutica diferenciada denominada de sistemas bucoadesivos que oferecem inúmeras vantagens como: liberação seletiva dos fármacos em seus respectivos sítios de ação, facilidade de administração e remoção da forma farmacêutica, boa acessibilidade, baixa atividade enzimática, redução de efeito de primeira passagem bem como a possibilidade de controlar sua liberação em função da composição com excipientes hidrofílicos (PERIOLI *et al.*, 2004; MOHAMMADI-SAMANI, BAHRI-NAJAFI, YOUSEFI 2005).

O sistema bucoadesivo é semelhante a uma matriz hidrofílica, consiste no fármaco disperso em polímero biocompatível que tem como característica formar pontes bioadesivas (física, mecânica ou química) com a camada da mucosa oral. Sua forma de administração consiste em colocá-los diretamente na cavidade bucal onde ficará aderido por longos períodos e removido ao término da liberação do fármaco com possível desintegração do sistema ou a qualquer momento pelo próprio paciente (TAMBURIC e CRAIG, 1996).

A utilização destes sistemas vem a contribuir com o aumento da adesão terapêutica, propondo redução do esquema posológico, sem redução na quantidade total administrada do fármaco. Diversos grupos de estudos têm trabalhado no desenvolvimento de formas farmacêuticas bucoadesivas usando comprimidos, filmes, sistemas de multicamadas, discos, micro-esferas, pomadas e sistemas

hidrogéis, possibilitando uma alternativa para formas farmacêuticas orais convencionais (TAMBURIC e CRAIG, 1996; DESAI e KUMAR, 2004, MOHAMMADI-SAMANI, BAHRI-NAJAFI, YOUSEFI, 2005).

A composição polimérica da matriz é fundamental para determinar sua adesividade (tempo e força de aderência) a mucosa. É freqüente a associação de polímeros ou gomas, que por sua natureza hidrofílica melhoram a adesão e podem ainda controlar a liberação do fármaco contido na matriz. A concentração de fármaco liberado é controlada pela formação da camada de hidrogel ao redor da matriz após a sua exposição a um fluído aquoso. As cadeias poliméricas mais próximas à superfície da matriz bucoadesiva absorvem pequenas quantidades de água e a liberação do fármaco passa a ser determinada pela sua dissolução e difusão no meio aquoso interno até o exterior da matriz (PERIOLI *et al.*, 2004; LOPES, LOBO, COSTA, 2005).

O diclofenaco sódico é um antiinflamatório não-esteroidal, potente inibidor competitivo reversível da atividade da ciclooxygenase. Sabe-se que fármacos com meia-vida biológica entre 2-8 horas, como é o caso, são sugestivos e bons candidatos a formulações de liberação modificada (VARSHOSAZ e DEGHAN, 2002). O diclofenaco sódico é um ácido fraco, possui pKa de 4,0, é mais solúvel em pH na faixa de 7,0-8,0. Em meio ácido é praticamente insolúvel (KINCL, VRECER, VEBER, 2003).

Diante das inúmeras vantagens dos sistemas bioadesivos, acima descritas, no presente trabalho foram desenvolvidas matrizes hidrofílicas bucoadesivas contendo diclofenaco sódico associado com quatro polímeros considerados habilitados a formação de hidrogéis: hidroxipropilmetilcelulose, policarbofil, goma guar e goma xantana. Do mesmo modo, foram analisadas suas características de intumescimento, capacidade de adesão, tempo de adesão e mecanismos de liberação, procurando por um perfil de liberação modificada.



## 2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES (AINE)

Inúmeros estímulos podem desencadear um processo inflamatório tais como: agentes infecciosos, isquemia, interação antígeno-anticorpo, lesão térmica ou outra lesão por agentes físicos. As respostas inflamatórias ocorrem em três fases diferentes e cada uma possui mecanismos distintos. A primeira fase é a fase transitória aguda, caracterizada por vasodilatação local e aumento da permeabilidade capilar, a segunda é a fase subaguda tardia, caracterizada pela infiltração dos leucócitos e células fagocitárias, e a terceira consiste numa fase de proliferação crônica, onde ocorre degeneração tecidual e fibrose. Embora a capacidade de desenvolver uma resposta inflamatória seja importante para a sobrevivência em vista dos patógenos e das lesões ambientais, em algumas situações e doenças, essa resposta pode ser exagerada e duradoura sem nenhuma razão benéfica (ROBERTS e MORROW, 2003).

Os antiinflamatórios não esteróides (AINE) são fármacos amplamente prescritos e agem como inibidores da enzima ciclooxigenase (COX) presente em processos inflamatórios, sendo também responsável pela síntese de prostaglandinas envolvidas nos processos fisiológicos (BATEMAN, 2007).

As ciclooxigenases são divididas em dois grupos chamados de ciclooxigenase-1 (COX-1; presente nos processos fisiológicos) e ciclooxigenase -2 (COX-2; induzida na presença de inflamação) ambas são responsáveis pela síntese de prostaglandinas e de tromboxano. A inibição promovida pelos AINE da COX-2 deve mediar em parte a ação antipirética, analgésica, e antiinflamatória (ROBERTS e MORROW, 2003).

A inibição da COX-1 gera efeitos colaterais indesejáveis, mais especificamente os que levam as úlceras gástricas, que ocorrem pela diminuição da produção de prostaglandina. O principal efeito tóxico visualizado em overdose por AINE é ocasionado nos rins. Isso ocorre pela inibição da síntese de prostaglandinas renais, que possui o papel de proteção (ROBERTS e MORROW, 2003).

Através do bloqueio da síntese de prostaglandinas, os AINE interfeririam na migração celular possivelmente por dois mecanismos: supressão do fator

quimiotático e aumento da permeabilidade pela redução da contribuição das prostaglandinas, minimizando a formação de vários fatores quimiotáticos no exsudato plasmático (CARVALHO, 1998).

Geralmente os AINE são classificados como analgésicos suaves, porém essa classificação não é totalmente correta. Para obter uma boa avaliação é necessário considerar o tipo de dor e a sua intensidade. Sabe-se que os AINE não afetam a hiperalgesia ou a dor causada pela ação direta das prostaglandinas, nem tão pouco altera a percepção das modalidades sensoriais além da dor, mas inibem a síntese de prostaglandina. Em geral a dor pós-operatória crônica ou que surge em consequência de inflamação são bem controladas pelos AINE, mas a dor de origem visceral não costuma ser aliviada. Propiciam ainda a normalização da temperatura corporal inibindo a febre provocada por agentes que potencializam a síntese de Interleucina 1 (IL-1) e de outras citocinas que causam a febre, porém não inibem elevação de temperatura causada por prostaglandinas (ROBERTS e MORROW, 2003).

Dentre os AINE considerados inibidores não seletivos da COX estão os derivados do ácido salicílico: ácido acetilsalicílico, salicilato de sódio, trissalicilato de magnésio e colina, salsalato, diflunisal, sulfassalazina, olsalazina; derivados do para-aminofenol: paracetamol; ácidos indolacético e indenacético: indometacina, sulindaco; ácidos heteroaril acéticos: tolmetina, diclofenaco, cetorolaco; ácidos arilpropiónicos: ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno, oxaprozina; ácidos antranílicos: ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico; ácidos enólicos: oxicams (piroxicam, meloxicam); alcanonas: nabumetona. E os AINE que são inibidores seletivos da COX-2 são: rofecoxib, celecoxib, etodolaco e nimesulida (ROBERTS e MORROW, 2003).

## 2.2. DICLOFENACO SÓDICO

### 2.2.1 Características físico-químicas

O 2-[(2,6-diclofenil)amino]benzenoacetato de sódio (FIGURA 1), mais conhecido por diclofenaco sódico é um potente inibidor competitivo reversível da atividade da ciclooxygenase que se apresenta como pó cristalino branco a levemente

amarelado, pouco higroscópico, com peso molecular de 318,13 Da. Sua fórmula molecular é constituída por  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ , possui pKa: 4, levemente ácido, log P (n-octanol/água): 4,4, e ponto de fusão ( $^{\circ}C$ ): 283-285 (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2001; PROIKAKIS, TARANTILI, ANDREOPOULOS, 2006; SU *et al.*, 2003).

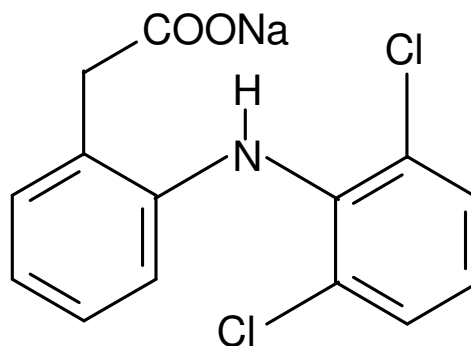


FIGURA 1 – Fórmula Estrutural do diclofenaco sódico

O diclofenaco sódico é levemente solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, solúvel em etanol, ligeiramente solúvel em ácido acético glacial, pouco solúvel em acetona, praticamente insolúvel em éter, clorofórmio e tolueno. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2002).

De acordo com pesquisas dos autores Zahedi e Lee (2007) a solubilidade do diclofenaco sódico em água (pH 5,2) > 9 mg/mL; Metanol > 24 mg/mL; Acetona = 6 mg/mL; Tampão Fosfato (pH 7.2) = 6 mg/mL.

A presença dos heteroátomos de N, O,  $Cl^-$  e  $Na^+$ , torna a molécula do diclofenaco sódico altamente polar, portanto as interações específicas com determinados solventes afetam a solubilidade do fármaco. Devido a presença do grupamento "NH" que pode agir tanto como doador ou receptor de próton para os solventes, e a presença do grupamento carboxila, o fármaco possui caráter ácido-base de Lewis (ZILNIK *et al.*, 2007).

O diclofenaco sódico possui duas características importantes. Primeiro, a solubilidade depende do pH do meio de dissolução. Segundo, em condições ácidas, encontradas nos líquidos gástricos, sofre uma cristalização molecular, podendo causar sua inativação (PROIKAKIS, TARANTILI, ANDREOPOULOS, 2006).

Experimentos confirmaram que o diclofenaco sódico é mais solúvel em pH na faixa de 7,0-8,0. Em meio ácido é praticamente insolúvel. Além disso, a solubilidade

também depende da força iônica do meio de dissolução. Em soluções tampões com alta força iônica e mesmo pH, sua solubilidade é diminuída, em relação a solução tampão com baixa força iônica. Também foi observado que a solubilidade em meio contendo cloreto de sódio é mais baixa do que em meio contendo cloreto de potássio, provavelmente devido ao íon comum de  $\text{Na}^+$  do diclofenaco e do meio (KINCL, VRECER, VEBER, 2003).

### 2.2.2 Farmacocinética

O diclofenaco sódico é absorvido rapidamente após administração oral e parenteral, chegando ao sangue aproximadamente 30 minutos após sua administração. A concentração máxima ( $C_{\text{max}}$ ) é alcançada de 1,5 a 2,5 horas após administração oral de comprimidos gastro-resistentes. A concentração máxima no sangue é de 0,70 a 1,50 mg.  $\text{L}^{-1}$ . E a biodisponibilidade via oral é de 60%, com meia-vida de excreção de 1,1 a 1,8 horas (SAVASER, OZKAN, ISIMER, 2005).

A área sob a curva (AUC) de concentração plasmática alcançada após a administração parenteral do fármaco é cerca do dobro da alcançada após administração da mesma por via oral. Isto é atribuído ao metabolismo de primeira passagem quando é realizada a administração por via oral, e corresponde a disponibilidade fisiológica de 50% da dose de fármaco administrada (CARVALHO, 1998).

O diclofenaco liga-se as proteínas plasmáticas em 99%, sua meia-vida no plasma é de 1-2 horas, e volume de distribuição de  $0,171 \text{ L kg}^{-1}$  (SU *et al.*, 2003). Sofre metabolismo hepático por uma isoenzima do citocromo P450 da subfamília CYP2C em 4-hidroxiclofenaco, o metabólito principal, e em outras formas hidroxiladas. Os metabólitos são excretados 65% via urinária e 35% via biliar (ROBERTS e MORROW, 2003).

### 2.2.3 Mecanismo de ação

A ciclooxigenase de ácidos graxos (prostaglandina endoperóxido-sintetase) é a primeira enzima envolvida na via de síntese das prostaglandinas. Essa enzima converte o ácido araquidônico nos endoperoxídeos cíclicos instáveis: prostaglandina

G2 (PGG2) e prostaglandina H2 (PGH2). Toda a vez que ocorre lesão celular as prostaglandinas são liberadas e aparecem nos exsudatos inflamatórios. Existem duas formas de ciclooxigenases, a ciclooxigenase-1 (COX-1), uma isoforma constitutiva encontrada na maioria das células e tecidos normais, e a ciclooxigenase-2 (COX-2), encontrada apenas em condições de inflamação. O diclofenaco sódico compete com o ácido araquidônico no local ativo da ciclooxigenase nas células inflamatórias (macrófagos, monócitos e sinoviócitos) inibindo sua ação (ROBERTS e MORROW, 2003).

O ácido araquidônico também pode ser convertido numa variedade de leucotrienos, através da via da 5-lipooxigenase. Os AINE não inibem essa via, portanto, não suprem a formação de leucotrienos e nem afetam a síntese de outros mediadores da inflamação, inibindo apenas a enzima ciclooxigenase e deste modo a síntese de prostaglandinas (ROBERTS e MORROW, 2003).

#### 2.2.4 Efeitos terapêuticos

O diclofenaco sódico possui atividades analgésicas, antipiréticas e antiinflamatórias. Pois além de ser um inibidor da ciclooxigenase o diclofenaco parece reduzir as concentrações intracelulares de araquidonato livre nos leucócitos. Talvez alterando a liberação ou captação do ácido graxo. Geralmente aliviam a dor e a inflamação de modo sintomático associados à doença, mas não interrompem a progressão da lesão patológica do tecido (ROBERTS e MORROW, 2003).

A principal aplicação clínica é como antiinflamatório, no tratamento de artrites (artrite reumatóide, osteoartrite e espondilite anquilosante), e analgésico principalmente nas dores de coluna vertebral, dor pós-traumática aguda, dor pós-operatória e dismenorréia (CARVALHO, 1998; PROIKAKIS, TARANTILI, ANDREOPOULOS, 2006).

#### 2.2.5 Efeitos colaterais

Muitos pacientes têm necessidade do uso de diclofenaco sódico por longos períodos, principalmente pacientes com doenças inflamatórias crônicas. Entre os efeitos adversos mais comuns, estão os gastrintestinais, tendo sido observado a

ocorrência de sangramento e ulcerações ou perfuração da parede gastrointestinal, algumas vezes acompanhada de anemia devido a conseqüente perda de sangue (BIJU *et al.*, 2004).

A irritação local causada por fármacos administrados por via oral, permite a retrodifusão de ácido na mucosa gástrica e induz a lesão tecidual, mas no caso dos AINE essa lesão é causada também pela inibição de prostaglandinas gástricas, especificamente a PGI<sub>2</sub> e a PGE<sub>2</sub>, que atuam como citoprotetores da mucosa gástrica. Outros efeitos colaterais verificados incluem distúrbios da função plaquetária, prolongamento de gestação, ou de trabalho de parto espontâneo, fechamento prematuro do canal arterial e alterações da função renal. Isso tudo é resultante do bloqueio da síntese de prostaglandinas endógenas e do tromboxano A<sub>2</sub>. Normalmente os efeitos colaterais aparecem nas primeiras semanas de terapia, com exceção das ulcerações gástricas que levam mais tempo para seu desenvolvimento (ROBERTS e MORROW, 2003).

Também podem ocorrer elevações da atividade das aminotransferases hepáticas no plasma, aproximadamente em 15% dos casos. Outras reações adversas do fármaco são: efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC), exantemas cutâneos, reações alérgicas, retenção hídrica e edema e em alguns casos, comprometimento da função renal. Os AINE podem provocar a retenção de sal e de água ao reduzir a inibição, induzidas pelas prostaglandinas, da reabsorção de cloreto, e da ação do hormônio antidiurético causando edema em alguns pacientes, podendo também reduzir a eficácia de tratamentos anti-hipertensivos (ROBERTS e MORROW, 2003).

#### 2.2.6 Precauções

Não é recomendado para crianças, mulheres em lactação ou gestantes. Quando empregada em gestantes deve ser interrompido o tratamento antes da época prevista do parto, evitando complicações como prolongamento do trabalho de parto, hemorragia pós-parto e fechamento intra-uterino do canal arterial (ROBERTS e MORROW, 2003).

## 2.3 FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

As formas farmacêuticas de liberação modificada caracterizam-se por liberar o fármaco gradualmente mantendo sua concentração plasmática em níveis terapêuticos, durante um período de tempo prolongado reduzindo as oscilações do fármaco na corrente sanguínea, evitando níveis subterapêuticos ou tóxicos. Dentre as inúmeras vantagens das formas farmacêuticas de liberação modificada podemos citar: manutenção dos níveis plasmáticos por maior tempo, liberar o fármaco em um sítio específico, diminuir o número de administrações diárias do medicamento e aumentar a adesão do paciente ao tratamento (PEZZINI, SILVA, FERRAZ, 2007).

Para as formas farmacêuticas de liberação modificada é necessário o uso de excipientes específicos. Geralmente são polímeros com características e propriedades especiais como: capacidade de formar estruturas (matrizes/membranas) microporosas e semipermeáveis, capacidade de intumescimento em contato com a água e de complexação com fármacos. Entre as tecnologias disponíveis para sustentar a liberação de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas de uso oral, destacam-se os sistemas reservatórios, osmóticos e matriciais (PEZZINI, SILVA, FERRAZ, 2007).

Os sistemas reservatórios consistem num núcleo contendo o fármaco disperso, revestido por uma membrana polimérica. Esse núcleo pode ser um comprimido, um grânulo, um pélete ou um micro comprimido. O fármaco é liberado por difusão através da membrana de revestimento, que pode ser microporosa ou sem poros. Quando se utiliza membrana sem poros, a liberação é comandada pela difusão da substância ativa através do polímero, podendo ser modulada pela seleção de um polímero no qual ela apresente a difusividade adequada. No caso de membranas microporosas, a difusão do fármaco no meio que estiver preenchendo os poros determinará o processo de liberação (PEZZINI, SILVA, FERRAZ, 2007).

As bombas osmóticas são sistemas que utilizam pressão osmótica para modular a liberação do fármaco. A Forma Farmacêutica é composta por um núcleo (comprimido, cápsula gelatinosa dura ou mole) revestido por uma membrana semipermeável com um orifício feito a laser. O núcleo contém um agente osmótico, que pode tanto ser a substância ativa como outro material. Após a administração da forma farmacêutica, o solvente penetra no núcleo (atraído pelo agente osmótico),

aumentando a pressão interna, o que resulta na liberação do fármaco dissolvido ou disperso, através do orifício na membrana (PEZZINI, SILVA, FERRAZ, 2007).

Os sistemas matriciais de liberação modificada podem constituir sistemas monolíticos ou multiparticuladas. Nos sistemas monolíticos a dose de fármaco esta dispersa na unidade funcional de liberação, comprimidos ou cápsulas gelatinosas, enquanto que nos sistemas multiparticuladas o fármaco está dividido em várias subunidades funcionais de liberação (grânulos, péletes ou minicomprimidos) veiculadas em comprimidos ou cápsulas gelatinosas duras que sofrerão rápida desintegração após a administração, liberando as subunidades responsáveis pela lenta liberação do fármaco (PEZZINI, SILVA, FERRAZ, 2007).

Os sistemas matriciais são dispersões de um fármaco em uma ou mais substâncias capazes de controlar sua liberação e podem ser subdivididos em: matrizes hidrofílicas (alguns derivados da celulose, do ácido acrílico, gomas naturais); e matrizes insolúveis, hidrofóbicas ou inertes (ceras, parafina, polietileno, acetato de celulose, cloreto de polivinila, copolímero de metacrilato de amônio). Nos sistemas matriciais hidrofílicos, a liberação do fármaco ocorre devido a um complexo processo que envolve o intumescimento do polímero, a difusão do fármaco e por ultimo a erosão da matriz. Já para os sistemas hidrofóbicos o processo de liberação do fármaco é predominantemente por difusão (PEZZINI, SILVA, FERRAZ, 2007).

## 2.4 SISTEMAS BIOADESIVOS

Formas farmacêuticas bioadesivas são preparações relativamente novas que podem ser usadas para tratamentos tópicos e sistêmicos. São estruturadas contendo o fármaco disperso num polímero que tem como característica principal aderir a camada mucosa liberando o fármaco lentamente no sítio de administração, sendo classificadas como sistema matricial de liberação prolongada. De acordo com o local de aplicação (cavidade oral, vagina, reto, cavidade nasal e os olhos) podem ser preparadas diferentes formas farmacêuticas como: comprimidos, *patches*, filmes, discos, pomadas, géis, pós, gotas, microcápsulas, lipossomas e emplastos. Os comprimidos bioadesivos podem ser monolítico, parcialmente coberto, ou matrizes com varias camadas (TAMBURIC e CRAIG, 1996; PEPPAS e MIKOS, 1989; PATEL, V. M.; PRAJAPATI, B. G.; PATEL, M. M., 2007).



Muitos fármacos com baixa biodisponibilidade ou que possuam irritação local como efeito adverso, podem ter esse problema resolvido se forem preparados em formulações diferenciadas, como sistemas matriciais poliméricos que promovam liberação modificada do fármaco. Tecnicamente, um sistema matricial pode ser definido como um sistema que controla a liberação das substâncias ativas, molecularmente dispersas ou dissolvidas num suporte resistente à desintegração (polímero ou agente formador da matriz) (LOPES, LOBO, COSTA 2005).

Comprimidos que aderem diretamente na superfície da cavidade bucal, chamados de bucoadesivos, têm se mostrado excelentes formas farmacêuticas bioadesivas, entretanto, seu tamanho tem sido um fator limitante, por exigir um contato direto com superfície da mucosa por um período de tempo relativamente longo. Os comprimidos aderem na mucosa bucal somente na presença de saliva, podendo liberar o fármaco unidirecionalmente para a mucosa bucal ou multidirecionalmente para a saliva também (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006).

Existe uma série de considerações importantes para o desenvolvimento destes sistemas, como biocompatibilidade/histocompatibilidade (entre o fármaco e o polímero ou entre o polímero/fármaco e a mucosa bucal), confiabilidade, durabilidade, estabilidade no ambiente bucal, cinética de absorção e permeação (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006).

Sistemas bioadesivos têm sido usados para melhorar problemas de biodisponibilidade como aqueles no qual a forma farmacêutica fica por um período muito curto no sítio de absorção (PRUDAT-CHRISTIAENS *et al.*, 1996). Outras vantagens consistem na liberação controlada, sustentada e prolongada do fármaco; aumento do tempo de residência do fármaco; redução de alguns efeitos adversos e efeito de primeira passagem, além poder ser aplicado e removido diretamente pelo próprio paciente. Tornando-se uma boa opção na administração de fármacos pelas características farmacocinética apresentadas e também por promover melhor aderência ao tratamento (PERIOLI *et al.*, 2004; MOHAMMADI-SAMANI, BAHRI-NAJAFI, YOUSEFI 2005).

Sob o ponto de vista técnico, um sistema bucoadesivo ideal deve seguir três propriedades: manter-se na mesma posição dentro da boca durante determinado

período de tempo; liberar o fármaco de modo controlado; liberar o fármaco num caminho unidirecional em direção à mucosa (DESAI e KUMAR, 2004).

## 2.5 POLÍMEROS BIOADESIVOS

Polímero é um termo usado para descrever longas moléculas, constituídas por várias unidades pequenas, idênticas ou similares, interligadas por ligações covalentes. As diferenças dessas unidades, chamadas de monômeros, irão afetar as propriedades de solubilidade, flexibilidade e força. Os polímeros bioadesivos possuem características físico-químicas diferenciadas como a hidrofiliabilidade, por possuir grande quantidade de grupos formadores de pontes de hidrogênio; flexibilidade para interagir com o muco do tecido epitelial; e propriedades visco-elásticas (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006).

Os materiais bioadesivos além de possuírem o papel da bioadesão, podem também controlar a liberação do fármaco (AKBARI *et al.*, 2004). Para o desenvolvimento de sistemas bioadesivos, a escolha do polímero adequado é primordial para a formulação. Os materiais apropriados para formarem uma bioadesão são principalmente polímeros formadores de hidrogel denominados de “adesivos úmidos”, porque necessitam de umidade para exibir a propriedade de adesão. A capacidade de intumescimento do polímero, ou seja, capacidade de absorver líquido aquoso e intumescer-se é de extrema importância, pois essa característica poderá afetar tanto suas propriedades de adesão como de controle de liberação do fármaco. Esta característica pode ser avaliada através do ensaio do índice de intumescimento (PERIOLI *et al.*, 2004).

O grau de intumescimento do polímero a ser utilizado é fator essencial para promover a bioadesão. A adesão acontece logo após o começo do intumescimento, mas as pontes formadas não são muito fortes. Quanto mais rápido for o intumescimento do polímero, mais rápido acontecerá a difusão e a formação das pontes bioadesivas resultando numa rápida aderência. Foi observado em discos que possuíam em sua composição polímeros com alto índice de intumescimento, um longo período e boa força de adesão. E em discos contendo polímeros com baixa capacidade de intumescer, uma adesão curta e de pouca intensidade (EL-SAMALIGY, YAHIA, BASALIOUS, 2004). O comportamento adequado de

intumescimento para o sistema bioadesivo também promove o controle da liberação do fármaco (PATEL, PRAJAPAT, PATEL, 2007). Prudat-Christiaens e colaboradores (1996) também constataram em seus estudos que comprimidos com melhor grau de intumescimento apresentaram melhor propriedade de adesividade.

Quando o fármaco encontra-se aprisionado na malha polimérica, a água é absorvida para dentro da matriz, as cadeias poliméricas são relaxadas e as moléculas do fármaco são liberadas do interior da matriz através dos espaços ou canais da rede do polímero. Os poliacrilatos, gomas naturais, derivados de celulose são considerados polímeros formadores de hidrogéis. Alguns polímeros podem ser multifuncionais, além de possuírem a propriedade de bioadesão, possuem outras propriedades como, inibição enzimática, aumento da permeação. Dentre estes polímeros temos como exemplo, os poliacrilatos (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006).

De forma geral sistemas poliméricos catiônicos e aniônicos aderem de forma mais efetiva do que sistemas neutros. Os materiais aniônicos com grupamentos sulfato são mais bioadesivos do que os que têm grupamento carboxila. Poliânions são melhores dos que policátions em termos de força de adesão e toxicidade. Polímeros insolúveis em água têm melhor flexibilidade na forma farmacêutica comparado com os polímeros que se dissolvem rapidamente em água. O Grau de bioadesividade é proporcional a densidade do polímero (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006).

A força bioadesiva aumenta a medida que aumenta o peso molecular do polímero até 100.000 Da e acima desse nível não há mais interferência. (DUCHÊNE, TOUCHARD, PEPPAS, 1988).

Os polímeros com cadeias flexíveis onde suas redes são expandidas e compatíveis com a mucina são fortes candidatos para o uso como bioadesivo no desenvolvimento das formas farmacêuticas (TAMBURIC e CRAIG, 1996).

O polímero bioadesivo ideal deve possuir algumas características primordiais, tais como: ser atóxico, ser biocompatível, possuir capacidade de formação de ligações fortes não covalentes com a mucina ou células epiteliais de superfície, deve aderir rapidamente na maioria dos tecidos, permitirem fácil incorporação do fármaco para formas farmacêuticas de liberação modificada, possuir sítios específicos de

conexão e ser econômico (MOHAMMADI-SAMANI, BAHRI-NAJAFI, YOUSEFI 2005).

Os polímeros bioadesivos, recebem a denominação de “mucoadesivo” quando o substrato biológico é o muco, esses polímeros possuem vários grupos hidrofílicos que interagem com a mucina através de pontes de hidrogênio, e em menor grau, forças eletrostáticas e hidrofóbicas. São esses grupos também que permitem que o polímero intumescça após absorver água, e aumente os sítios de adesão (AKBARI *et al.*, 2004; GENNARO, 2004).

Segundo Tamburig e Craig (1996) outras propriedades exibidas por polímeros com função mucoadesiva também devem ser levadas em consideração:

- Possuir fortes grupos para formação de pontes de hidrogênio (-OH, -COOH);
- Possuir fortes cargas aniônicas;
- Ser flexível suficientemente para penetrar na rede mucosa;
- Possuir características de tensão de superfície adequadas para a umidade da mucosa ou superfícies dos tecidos;
- Ser de alto peso molecular.

O polícarbofil e hidroxipropilmetilcelulose são polímeros apropriados para o desenvolvimento destes sistemas por apresentarem boa bioadesividade e alterarem a cinética de liberação do fármaco, promovendo alterações benéficas em sua biodisponibilidade (AKBARI *et al.*, 2004).

Atualmente, as matrizes hidrofílicas têm sido atrativas e vem ganhando considerável atenção como formas farmacêuticas para liberação modificada de fármacos. Vários tipos de polímeros têm sido utilizados como matrizes hidrofílicas e a hidratação desses polímeros resultam na formação de camadas de gel externa que irão controlar a liberação do fármaco. A escolha do polímero pode oferecer uma combinação adequada dos mecanismos de intumescimento, de dissolução ou de erosão os quais determinam o controle da cinética de liberação de fármacos *in vitro* (JUG e BECIREVIC-LACAN, 2004; LOPES, LOBO, COSTA 2005).

### 2.5.1 Polímeros Sintéticos

São considerados polímeros sintéticos, os derivados da celulose (metilcelulose (MC), etilcelulose (EC), hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilcelulose

(HPC), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose sódica (SCMC)); os derivados dos ácidos acrílicos (carbômeros, policarbofil); os poli (hidroxietil metilacrilatos); os poli (etileno óxidos); poli (vinil pirrolidona); poli (vinil álcool) (TAMBURIC e CRAIG, 1996).

Em geral poliacrilatos se mostram mais bioadesivos que os derivados de celulose, porém, podem causar irritação a mucosa devido à alta quantidade de grupos carboxila em sua molécula (PERIOLI *et al.*, 2004). Com esse propósito o pH da superfície das formas farmacêuticas bioadesivas deve ser verificado a fim de eliminar a possibilidade de efeitos adversos *in vivo*. Tanto o pH ácido como alcalino podem causar irritação na mucosa oral, assim o pH deve manter-se o mais próximo possível da neutralidade (PATEL, PRAJAPAT, PATEL, 2007).

Acredita-se que os poliacrilatos e outros polímeros de base ácida, possuam efeito mais acentuado de penetração por serem queladores efetivos de íons. Em geral são capazes de quelar íons cálcio em tampões fisiológicos o que poderia levar a abertura das zônulas de oclusão que são dependentes de cálcio, aumentando o transporte para dentro da célula, daí o aumento da força adesiva (GENNARO, 2004).

Prudat-Christiaens e colaboradores (1996) também demonstraram que polímeros iônicos (poliacrilatos) são mais adesivos que polímeros não iônicos (derivados da celulose) devido a seus grupamentos carboxila ou alcoólicos.

Mesmo que polímeros de natureza aniônicos sejam preferíveis para uma boa adesão, uma gama de polímeros não-iônicos (derivados de celulose) e alguns catiônicos (quitosana) têm sido usados com sucesso em preparações bioadesiva. Entre os polímeros não-iônicos derivados da celulose destaca-se o Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), um éter de celulose hidrossolúvel que contém 27-30% de grupamentos metoxila ( $-\text{OCH}_3$ ) e 4,0-7,5% de grupamentos hidroxipropila ( $-\text{OC}_3\text{H}_6\text{OH}$ ). Conforme mostra a Figura 2, o HPMC é um polímero linear, com propriedade de formar uma solução coloidal viscosa após hidratação, intumescer, formando uma camada gelatinosa envolvendo a forma farmacêutica. Essa camada funciona como barreira a rápida liberação do fármaco, controlando tanto a penetração de água, como a velocidade de liberação da substância ativa (TAMBURIC e CRAIG, 1996; LOPES, LOBO, COSTA, 2005).

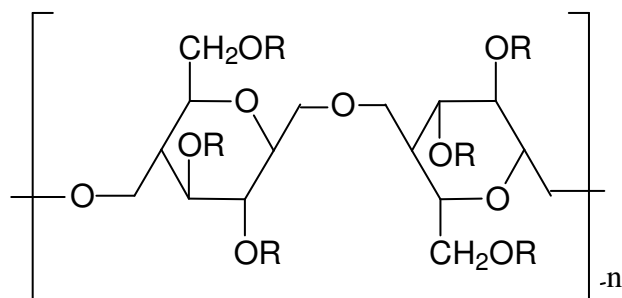


FIGURA 2 – Fórmula Estrutural do HPMC

O HPMC é muito utilizado pela indústria farmacêutica como agregante e desintegrante no preparo de comprimidos, como matriz de liberação modificada (quando em altos graus de viscosidade) ou como agente formador de filme em processos de revestimento (GUO *et al.*, 1998).

Esta ampla utilização deve-se a existência de diferentes variedades, que são classificadas de acordo com a sua viscosidade e proporção entre os grupos substituintes (metoxila e hidroxipropila). Dentre as vantagens exibidas pelo HPMC estão:

- Ser de natureza atóxica e não iônica (não apresenta problemas de compatibilidade);
- Tem capacidade de incorporar elevadas quantidades de substâncias ativas;
- Simplicidade, rapidez e economia na tecnologia na sua preparação;
- Boa característica de compressão, sem necessidade de etapa previa de granulação;
- A hidratação do HPMC não é afetada pela variação natural do pH (LOPES, LOBO, COSTA, 2005).

Devido à presença de grupos hidrofóbicos e hidrofílicos em sua estrutura, o HPMC reduz a tensão superficial da água e a tensão interfacial de sistemas aquosos, o que permite um bom umedecimento da forma farmacêutica com difusão do fármaco para a superfície da mesma. O grau de hidratação do HPMC varia de acordo com suas características físico-químicas, como a massa molecular, grau de substituição e a viscosidade. Dos vários tipos de HPMC, os mais usados para preparar sistemas de intumescimento são os que apresentam um grau de viscosidade elevado.

O polímero HPMC 500 mPa.s possui uma força maior de adesividade comparado com o HPMC 60 mPa.s, ambos utilizados na mesma dosagem. Isso se deve pelo fato do HPMC 500 mPa.s ser mais viscoso que o HPMC 60 mPa.s (MOHAMMADI-SAMANI, BAHRI-NAJAFI, YOUSEFI 2005).

O polícarbofil (PAA), polímero de ácido poliacrílico com 0,5-1,0% de divinilglicol (FIGURA 3) também está entre os polímeros utilizados em sistemas bioadesivos. Possui viscosidade de 2000-22500 cps em solução a 1% e o intumescimento depende do pH e da força iônica do meio, em pH 1-3 absorve de 15-35 mL/g e em pH alcalino e neutro absorve 100 mL/g. Interage com a superfície da mucosa bucal através de pontes de hidrogênio entre o ácido carboxílico não ionizado e a mucina (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006).

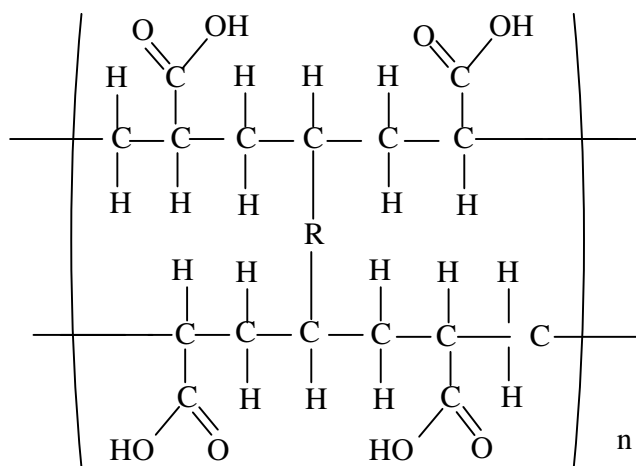


FIGURA 3 – Fórmula Estrutural do polícarbofil (PAA)

Akbari e colaboradores (2004) em seus estudos demonstraram que a medida que se aumentava a quantidade do polícarbofil a taxa de liberação do fármaco decrescia. A porcentagem mais baixa de liberação do propanolol foi encontrada para a formulação que continha 30% de PAA e 70% de HPMC, e a porcentagem de maior liberação foi para formulação composta por 10% de PAA e 90% de HPMC. Ou seja, na medida em que se aumenta a quantidade do PAA, ocorre aumento na retenção do fármaco justificando a necessidade de estudos comparativos com diferentes concentrações de polímero, até chegar a uma dosagem ideal. Onde ocorra a liberação do fármaco de maneira controlada.

## 2.5.2 Polímeros Naturais

Entre os polímeros naturais estão as gomas (adraganta, caraia, guar, xantana); alginato de sódio, lecitina; gelatina; pectina; quitosana; amido solúvel (TAMBURIC e CRAIG, 1996).

A Goma guar é um polissacarídeo biodegradável derivado das sementes de *Cyamopsis tetragonolobus*, da família *Leguminosae*. Amplamente utilizada pela indústria farmacêutica como aglutinante, desintegrante, agente suspensor, espessante e estabilizante. Possui alto grau de intumescimento, mas baixa força de adesividade comparado com a quitosana (GUO *et al.*, 1998; CAVALCANTI e FREITAS, 2004; HAUPT *et al.*, 2006).

Obtido do crescimento do endosperma da planta guar, a goma guar é um galactomanana, uma molécula de  $\alpha$ -1,6 galactose para cada duas moléculas de  $\beta$ -1,4 manose glicosídica, (FIGURA 4) que pode dispersar e intumescer quase que completamente tanto em água fria como quente formando uma solução viscosa ou gel. O grau de hidratação e a ótima viscosidade da goma guar são fortemente afetados pela quantidade de galactomanana, pelo peso molecular do polímero e a sua distribuição do tamanho da partícula. A goma guar tem como característica principal desenvolver alta viscosidade mesmo em baixas concentrações. (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006).

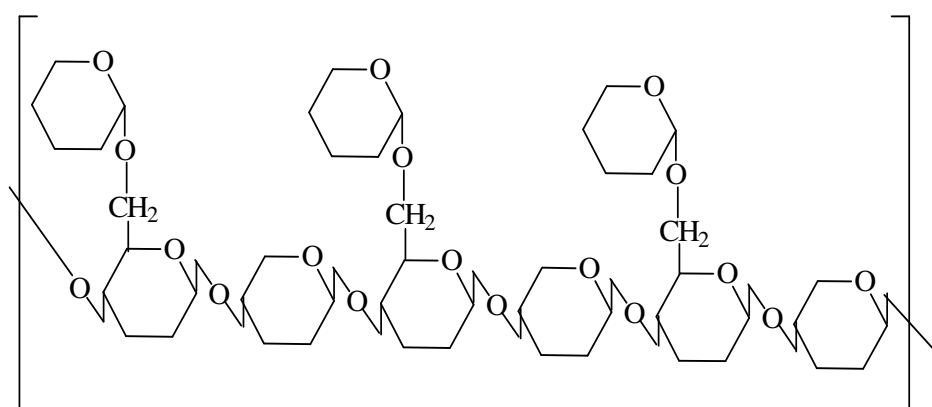


FIGURA 4 – Fórmula Estrutural da goma guar

A goma guar apresentou bom potencial no controle de liberação de fármacos no modelo demonstrando por Guo e colaboradores (1998), onde foi avaliado o



tempo de dissolução para os comprimidos contendo fenilpropanolamina. O valor encontrado foi superior a cinco horas para a liberação de 90% do fármaco.

Em outro trabalho a forma farmacêutica com alta dosagem de goma guar formou uma matriz intumescida que não sofreu erosão durante um intervalo de tempo de três horas (KHANNA, AGARWAL, AHUJA, 1996).

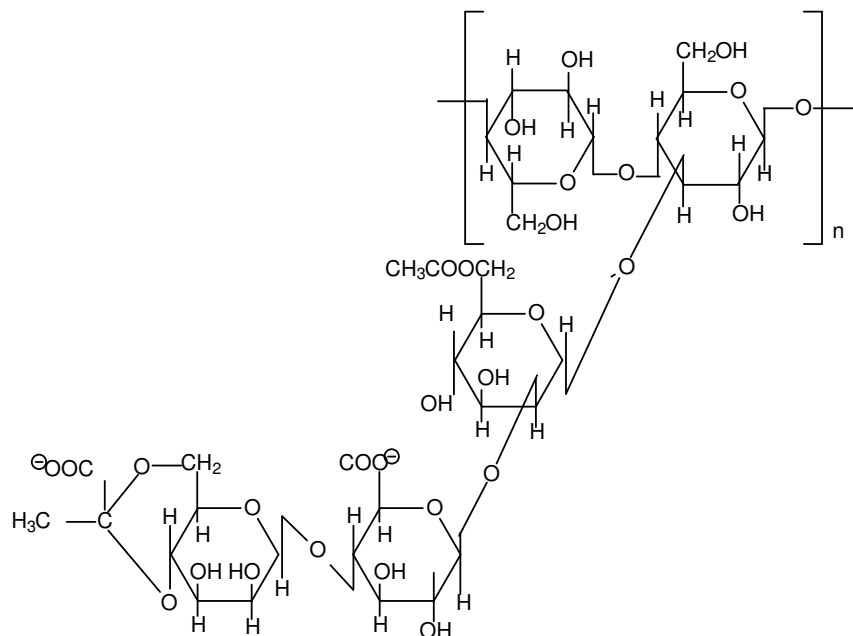


FIGURA 5 – Fórmula Estrutural da goma xantana

Outro polímero natural muito utilizado em matrizes hidrofílicas de liberação modificada é a goma xantana (FIGURA 5). É um heteropolissacarídeo aniônico produzido pela fermentação da bactéria gram-negativa *Xanthamonas campestris*. A goma xantana é a goma mais estável em relação a eletrólitos, ácidos e bases comparadas com as outras gomas naturais. Soluções contendo 1% de goma xantana apresentam viscosidade de 1500 a 2500 cps (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006).

## 2.6 MECANISMOS E PRINCIPIOS DA BIOADESÃO

Bioadesão é um fenômeno onde algumas macromoléculas naturais e sintéticas, os polímeros, têm a habilidade de aderir a tecidos biológicos (TAMBURIC e CRAIG, 1996).

A adesão entre uma superfície biológica e a superfície de um polímero hidrofílico acontece devido às interações entre as cadeias do polímero e as macromoléculas da superfície biológica. A carga sobre a molécula é importante, e para dois polímeros aniônicos ocorrerá uma interação máxima quando eles não estiverem carregados (FLORENCE e ATTWOOD, 2003).

Outros autores dizem que a bioadesão é um processo de duas etapas. Primeiramente ocorre o contato íntimo que é comandado pelas características de superfície, pela composição do mucoadesivo, pela mucina e pela força ou pressão aplicada. Após isso, numa segunda etapa ocorre a formação de ligações secundárias entre a superfície adesiva e mucino-epitelial (TAMBURIC e CRAIG, 1996; GENNARO, 2004).

Patel, Prajapat e Patel (2007) divergem deste conceito e consideram que a bioadesão ocorre em três grandes estágios: umedecimento, interpenetração e finalmente a interação mecânica entre o muco e o polímero.

Os materiais adesivos de mucosa são macromoléculas hidrofílicas contendo numerosos grupos capazes de formarem pontes bioadesivas que podem ser físicas, mecânicas, químicas primárias ou secundárias (forças polares, força de *van der waals* ou pontes de hidrogênio) (PEPPAS e MIKOS, 1989; TAMBURIC e CRAIG, 1996).

Sobre o ponto de vista molecular, inúmeras teorias têm sido propostas a fim de elucidar a interação entre o polímero e a superfície biológica. A “teoria eletrônica” sugere a transferência de elétron do polímero com a rede de glicoproteína da mucosa contribuindo para a formação de uma camada dupla de carga elétrica na interface bioadesiva. A “teoria de adsorção” analisa o fenômeno em termos de suas forças manifestadas durante a bioadesão, enquanto a “teoria da umidade” explora a energia característica das duas superfícies. A “teoria da fratura” examina as forças necessárias para separar as duas superfícies depois das pontes bioadesivas já formadas. E por último a “teoria da interpenetração” que explica a bioadesão em termos de difusão das cadeias moleculares através da interface entre o polímero e a mucosa (PEPPAS e MIKOS, 1989).

Sabe-se que duas superfícies são atraídas uma pela outra através de forças de longo alcance criadas por vibrações atômicas e moleculares que produzem dipolos flutuando sob cada superfície. Comprovou-se experimentalmente que as

pontes de hidrogênio e as ligações hidrofóbicas (grupos não polares em soluções aquosas) exercem papel de relevada importância na bioadesão (TAMBURIC e CRAIG, 1996).

Os bioadesivos mais efetivos são encontrados em polímeros lineares ou com poucas ligações cruzadas que diferem consideravelmente em relação a estrutura das moléculas de glicoproteínas do muco, deste modo não é apropriado que a aderência entre eles ocorra através de interações similares às interações que existem entre as mucinas. É provável que penetrações aconteçam entre as cadeias laterais dos oligossacarídeos no muco e a parte final livre dos polímeros que estão interados. Boa umidade e capacidade de dilatação da cadeia polimérica são essenciais para garantir o contato molecular entre as duas fases (TAMBURIC e CRAIG, 1996).

Se o substrato biológico é uma membrana mucosa, as interações bioadesivas ocorrem primeiramente com a camada mucosa e esse processo se chama “mucoadesão”. As ligações envolvidas são provavelmente de natureza química secundária, combinadas com a estrutura físicas das cadeias do polímero. O processo é reversível, onde o destacamento do mucoadesivo é causado pela ruptura da baixa energia das ligações ou pelo processo fisiológico de modificação do muco (TAMBURIC e CRAIG, 1996).

Tanto a natureza do polímero como a da mucina pode aumentar a força bioadesiva. Pois é essa natureza que permite uma interpenetração entre as duas superfícies formando um entrelaçamento físico, isso irá resultar num fortalecimento da rede e aumento da área de contato. Com o aumento da área de contato, aumenta também a formação de novas ligações secundárias (GENNARO, 2004).

Fatores que afetam a bioadesão são definidos de acordo com a natureza e as condições ambientais do polímero e sua conformação espacial. Além do alto peso molecular e conformação molecular, a densidade de ligações cruzadas, a carga, característica de ionização e a concentração do polímero também são de extrema importância no que diz respeito a força da mucoadesão. A força e duração da aplicação do polímero no substrato são fatores adicionais necessários para a estabilização das ligações mucoadesivas. A força de adesão aumenta à medida que aumenta o grau de intumescimento, o grau de intumescimento está diretamente relacionado com a concentração do polímero e a presença de água, mas quando

chega a um determinado grau a presença de água começa a atrapalhar o processo de adesão. Quanto maior for o peso molecular maior será a adesão. O pH também interfere no processo de adesão, pois afeta a superfície do muco e do polímero (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006; PATEL, PRAJAPAT, PATEL, 2007; TAMBURIC e CRAIG, 1996).

A maioria dos métodos usados para mensurar o efeito quantitativo bioadesivo encontrados na literatura estão baseados na força requerida para separar as pontes de ligação entre a membrana modelo e o adesivo. A força de tensão é um exemplo dentre as forças hoje estudadas e pode ser definida como a força que o material expressa para separar duas partes de forma longitudinal, sem sofrer nenhum tipo de dano. A carga máxima aplicada no rompimento do teste de tensão é medida em Newton (N). A força tensora é a quantidade máxima de tensão que o material pode se sujeitar antes da fratura. Os métodos utilizados medem a força requerida para separar as pontes adesivas entre a membrana usada e o bioadesivo testado. Além de mensurar a força adesiva é necessário avaliar também o tempo que o material bioadesivo permanece no local o qual foi aderido, pois é fundamental que esse tempo esteja de acordo com o tempo requerido para que todo o fármaco seja liberado a partir de um sistema (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006).

## 2.7 ABSORÇÃO A PARTIR DAS VIAS BUCAL E SUBLINGUAL

A mucosa oral é constituída de uma camada de muco sobre o epitélio; em algumas regiões da cavidade oral, uma camada queratinizada; o epitélio; membrana basal; tecido conjuntivo; e a submucosa (FLORENCE e ATTWOOD, 2003).

A cavidade oral tem acesso direto à corrente sanguínea por meio da veia jugular interna. Possui um grande número de glândulas que estão posicionadas entre a membrana mucosa e o músculo bucinador, músculo facial localizado lateralmente à cavidade bucal (forma as bochechas) e atua de forma indireta na mastigação, empurrando o bolo de alimento de volta aos dentes para serem mastigados. A artéria maxilar é a artéria que irriga sangue para a mucosa bucal, e o fluxo é mais rápido e rico, do que na via sublingual, gengival e na região paladar, aproximadamente 2,4 mL/min/cm<sup>2</sup>, isso facilita a difusão passiva das moléculas do

fármaco através da mucosa. A mucosa bucal é composta por uma série de camadas de diferentes células como mostra a FIGURA 6.

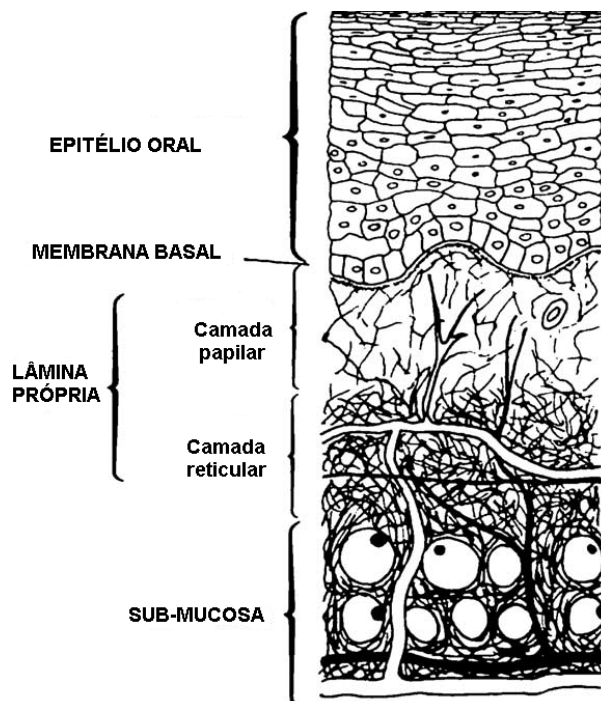


FIGURA 6 - Anatomia da mucosa oral (JOHNSTON, SALAMAT-MILLER CHITTCHANG, 2005)

O epitélio é semelhante ao epitélio escamoso estratificado encontrado no restante do corpo humano, não sendo queratinizado, e tem uma espessura de 500 a 600  $\mu\text{m}$  e superfície de área de 50,2  $\text{cm}^2$ . Abaixo da camada epitelial, encontra-se a lâmina própria, seguida da submucosa. A lâmina própria é rica em capilares e vasos sanguíneos que levam até a veia jugular. O tecido bucal é rico em lipídios, aproximadamente 76% são fosfolipídios e 23% de glicofingolipídios e outros em quantidades menores. A função principal do epitélio bucal é proteger contra agentes ambientais como os antígenos, carcinógenos, toxinas microbianas e enzimas de comidas e bebidas. A permeabilidade da mucosa bucal tende a ser 4-4000 vezes melhor comparada com a pele, isso se deve pela alta vascularidade e baixa queratinização. O tempo máximo de duração da absorção bucal é de 4-6 horas (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006).

A maior vantagem da absorção de fármacos através da mucosa oral é de evitar exposição ao sistema gastrointestinal. Além dos fármacos absorvidas pela

cavidade bucal desviarem do fígado, reduzindo o efeito da primeira passagem e tendo acesso direto a circulação sistêmica (FLORENCE e ATTWOOD, 2003; VARSHOSAZ e DEHGHAN, 2002).

A fácil acessibilidade da cavidade oral faz dela um potencial ambiente para a administração de fármacos. De qualquer forma, a remoção rápida de formas farmacêuticas convencionais, basicamente através do fluxo salivar e movimentos da boca, e a impermeabilidade relativa do tecido bucal se torna na maioria das vezes um impedimento para a distribuição dos fármacos (TAMBURIC e CRAIG, 1996).

Uma das limitações encontrados na administração via bucal seria a falta de retenção da forma farmacêutica no sítio de absorção, com isso a biodisponibilidade diminuiria. Os polímeros bioadesivos devem superar esse problema de remoção de origem, ainda podendo ser combinado com um aumento da penetração gerando um novo sistema de absorção do fármaco (TAMBURIC e CRAIG, 1996; EL-SAMALIGY, YAHIA, BASALIOUS, 2004).

Segundo Tamburic e Craig (1996) as formas farmacêuticas adesivas para a cavidade oral devem seguir alguns parâmetros, tais como:

- Flexibilidade suficiente para seguir os movimentos da boca;
- Adesividade suficiente para aderir à mucosa oral, mas não muito forte que possa machucar quando for removida;
- Deve ser biocompatível e não irritante.

A distribuição do fármaco na cavidade oral é classificada em três categorias: distribuição sublingual, onde a distribuição acontece de forma sistêmica; distribuição bucal com absorção pela mucosa das bochechas; e distribuição local (dental/gengival), com ação no sítio específico (EL-SAMALIGY, YAHIA, BASALIOUS, 2004; PERIOLI *et al.*, 2004).

As regiões bucais e dental/gengivais têm sido utilizadas para terapia local, como no caso de aftas, lesões traumáticas, após “procedimentos dentais”, ou para aplicação de fluoreto. Já as regiões bucais e sublinguais são mais utilizadas para a absorção sistêmica. Embora a região sublingual seja mais permeável, devido a sua estrutura física e alta vascularização, ela acaba não sendo suficientemente prática que permita deixar o sistema bioadesivo por um tempo muito prolongado. Desta maneira, essa região é utilizada apenas para fármacos que necessitem e requeiram rápida absorção (TAMBURIC e CRAIG, 1996).

Algumas considerações fisiológicas devem ser levadas em conta na absorção do fármaco, como a textura da mucosa bucal, espessura da camada de muco, tempo de troca celular, efeito salivar e outros fatores ambientais (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006).

O muco possui consistência semelhante a um gel e fica aderido firmemente a superfície das células epiteliais na forma de uma camada contínua que cobre todo o trato interno da cavidade bucal tem a função de lubrificação e proteção. É uma mistura de grandes glicoproteínas, água, eletrólitos, células epiteliais alargadas, enzimas, bactérias e seus derivados. A quantidade de cada componente varia de acordo com a localização e origem do muco. (TAMBURIC e CRAIG, 1996).

O componente primordial do muco são as glicoproteínas, responsáveis pelas propriedades reológicas, de adesão e coesão. A mucina, principal glicoproteína encontrada no muco, consiste de grandes redes de peptídeos com oligossacarídeos suspensos na lateral das cadeias, muitos terminados com ácidos siálicos ou sulfônicos ou grupos de l-fucose. A conformação altamente estendida e flexível da mucina sugere que a glicoproteína permita grande absorção de água, mais que 95% do peso total. A estrutura em gel do muco é uma consequência da associação intermolecular das glicoproteínas na rede polimérica. Acredita-se que as moléculas de mucina são correntes ligadas de modo terminal por numerosas ligações cruzadas. A natureza enovelada do muco é devida: as ligações dissulfeto; ao seu próprio enovelamento físico; e as ligações secundárias, como por exemplo, eletrostáticas, pontes de hidrogênio e interações hidrofóbicas. Baseando-se na estrutura da mucina, Tamburic e Craig (1996) sugerem que existem quatro características importantes para a função de mucoadesão:

- É uma rede de corda de moléculas de mucina linear, flexível e aleatória;
- É carregado negativamente;
- É uma rede de ligações cruzadas;
- É altamente hidratado.

Além do muco, a superfície da mucosa oral é coberta pela saliva que possui cerca de 70µm de espessura, nela encontramos uma molécula de mucina de alto peso molecular chamada de MG1 que tem a propriedade de manter a superfície oral hidratada, promovendo uma lubrificação adequada. Em condições normais o fluxo

salivar é 1,0 - 2,0 mL/min., sendo secretadas pelas glândulas salivares. O pH salivar é de 5,6 -7,0. A saliva é composta por 99,5% de água, com adição de proteínas, glicoproteínas, eletrólitos (potássio, bicarbonato, cálcio, fósforo, cloreto, uréia e sódio) e enzimas chamadas de  $\alpha$ -amilase, lisozima (proteção contra microorganismos), lingual lipase. A saliva possui um serie de funções como: umedecimento da boca, início do processo digestivo, proteção dos dentes (por ser rica em cálcio e fosfato forma uma película protetora) e controle da flora microbiana na cavidade oral. Complicações no fluxo salivar podem acarretar em candidíase, líquen oral, síndrome da boca queimada, aftas e caries dental (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006).

### 2.7.1 Mecanismo de Absorção

Acredita-se de que a maioria das substâncias seja absorvida por simples difusão. Alguns estudos consideram que fármacos mais lipossolúveis sejam mais rapidamente absorvidos que fármacos menos lipossolúveis (FLORENCE e ATTWOOD, 2003).

Sabe-se que a taxa de permeação depende das propriedades do fármaco e o tipo de tecido que precisa ser permeado. O processo de absorção acontece por varias rotas simultaneamente, mas uma é predominante, e isso dependerá das características físico-químicas de cada molécula absorvida. O caminho de absorção pode ser por: difusão passiva transcelular ou intracelular, a molécula atravessa a célula entrando dentro dela; difusão passiva paracelular ou intercelular, a molécula passa entre as células; transporte mediante carregado e endocitose. Geralmente fármacos lipossolúveis são absorvidos por meio da rota transcelular, enquanto fármacos hidrossolúveis são absorvidos utilizando a rota paracelular (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006).

Em estudos recentes, verificou-se que fármacos que possuem resíduos de ácido carboxílico são absorvidos pela mucosa oral através de carreadores. O potencial de absorção na mucosa bucal é influenciado pela solubilidade lipídica e o peso da molécula. O pH tem grande importância na absorção pela via bucal. Os ácidos e as bases fracas também dependem do grau de ionização do meio. Presume-se que espécies ionizadas penetrem menos comparadas com espécies



não-ionizadas. Um aumento da fração não-ionizada de fármacos sujeitos a ionização aumenta a penetração pela via transcelular. Para fármacos levemente ácidos, o aumento do pH, aumenta a fração iônica e diminui a permeabilidade através da mucosa bucal (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006).

Segundo Varshosaz e Dehghan (2002) existem alguns requisitos necessários para a boa absorção de fármacos através da mucosa oral:

- O sistema bioadesivo deve manter o fármaco na cavidade oral e aumentar a área de contato dele com a mucosa;
- O veículo deve liberar o fármaco na taxa apropriada de acordo com as condições prevalentes da cavidade bucal;
- O sistema bioadesivo de distribuição do fármaco deve promover um tempo de residência no sítio e possuir ação de liberação controlada da dosagem requerida;
- O sistema bioadesivo deve efetuar as três etapas para a formação das pontes bioadesivas, são elas: umedecimento e intumescimento do polímero, entrelaçamento das cadeias do polímero com a da mucosa, formação de pontes químicas fracas entre as cadeias.

A solubilidade do fármaco dentro do polímero é um fator que deve ser considerado para a viabilidade de absorção do fármaco através da mucosa bucal (GUO e COOKLOCK, 1995). O tempo de residência, a concentração local do fármaco na mucosa, a quantidade de fármaco transportado através da mucosa para o sangue são fatores responsáveis para diferenciar se a ação do fármaco será local ou sistêmica (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006).

A permeação através da membrana é um fator limitante para a absorção de muitos fármacos. Algumas substâncias podem facilitar esse processo de absorção por meio do aumento da permeação. Os diferentes tipos de substâncias usadas para essa finalidade são: quelates (ácido etilenodiaminotetracético - EDTA, ácido cítrico, salicilato de sódio, metoxisalicilato); tensoativos (lauril sulfato de sódio, polioxietileno, cloreto de benzalcônio, brometo de cetiltrimetil amônio); sais biliares (taurocolato de sódio, deoxicolato de sódio, taurodeoxicolato de sódio), ácidos graxos (ácido oleico, ácido caprílico, proprilenoglicol, fosfatidilcolina); não-tensoativos (uréias cíclicas insaturadas); complexos de inclusão (ciclodextrinas); polímeros tiolatos (quitosana-4-triobutilamida, policarbofil-cisteína, quitosana-

cisteína); outros (polisorbato 80, sulfoxidos, mentol, alquil glicosídeos) (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006).

## 2.8 LIBERAÇÃO DO FÁRMACO

A ação terapêutica de um medicamento depende da liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica, da sua dissolução nos fluidos corporais e posterior absorção para manutenção dos níveis plasmáticos efetivos. A liberação dos fármacos incorporados em sistemas constituídos por polímeros hidrofílicos está fundamentada na transição do estado vítreo (emaranhado, rígido) para o estado maleável (flexível), isso acontece com a entrada de água na matriz. De acordo com a temperatura, um polímero pode estar no seu estado vítreo ou maleável (LOPES, LOBO, COSTA 2005).

Quando um sistema matricial contém um polímero de intumescimento e entra em contato com a água, ocorre uma mudança do estado vítreo para o maleável, como podemos observar na (FIGURA 7). A água age como líquido plastificante, ficando retida entre as cadeias poliméricas, afastando-a uma das outras, resultando numa diminuição das forças de atração intermoleculares polímero-polímero, aumentando a mobilidade das cadeias. Segundo Lopes, Lobo e Costa (2005) a velocidade de liberação do fármaco depende de alguns mecanismos cinéticos tais como: Transporte do meio de dissolução para a matriz polimérica; Intumescimento do polímero como formação de uma camada de gel; Difusão do fármaco através da camada de polímero intumescido; Erosão do polímero intumescido.

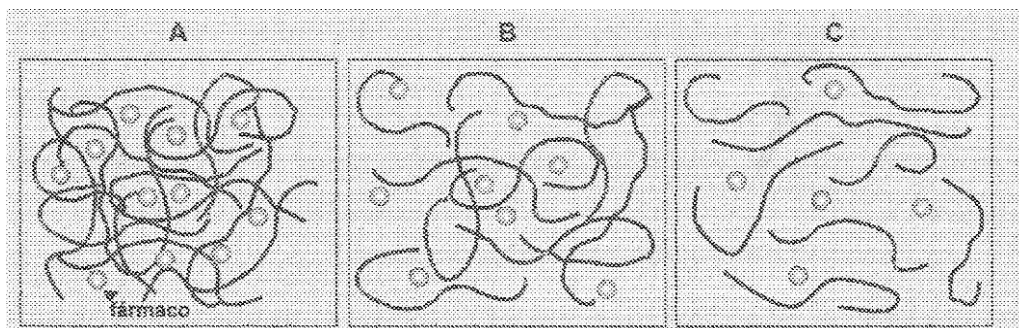


FIGURA 7 – Liberação do fármaco a partir de um polímero (LOPES, LOBO, COSTA, 2005).

Acredita-se que a taxa de hidratação afeta a liberação do fármaco em matrizes de liberação modificada. Tempo de hidratação é o tempo requerido para o polímero chegar à máxima viscosidade no solvente (GUO *et al.*, 1998). A liberação do fármaco de dentro das matrizes hidrofílicas depende de fatores como grau de intumescimento e dissolução do polímero, que exercem um aumento na capacidade de erosão do sistema, concomitantemente com a dissolução e difusão do fármaco. Na FIGURA 8 pode-se visualizar uma representação esquemática das frentes de movimento (intumescimento, difusão e erosão) durante a liberação do fármaco a partir de sistemas matriciais intumescíveis. Primeiramente, aumenta a espessura da matriz hidrofílica devido à hidratação e o intumescimento do polímero, depois a espessura da matriz diminui até desaparecer devido à dissolução do polímero, assim como a dissolução do fármaco (EL-SAMALIGY, YAHIA, BASALIOUS, 2004).

A viscosidade do polímero é um fator de grande importância na liberação do fármaco. Estudos mostraram que à medida que aumenta a quantidade do polímero HPMC, é observado uma diminuição na taxa de liberação do fármaco. Este comportamento pode ser devido ao aumento da viscosidade e da diminuição da porosidade da matriz. Também pela baixa viscosidade do HPMC 60 mPa.s comparado com o HPMC 500 mPa.s, na mesma dosagem dos dois polímeros, verificou-se que a taxa de liberação do HPMC 60 mPa.s foi mais rápida do que a do HPMC 500 mPa.s (MOHAMMADI-SAMANI, BAHRI-NAJAFI, YOUSEFI 2005).

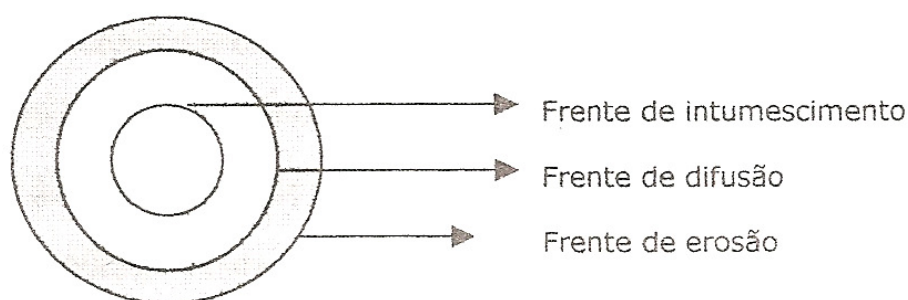


FIGURA 8 – Esquema ilustrativo das frentes de movimento (intumescimento, difusão e erosão) (LOPES, LOBO, COSTA, 2005).

A cinética de liberação do fármaco a partir do interior da matriz polimérica depende também da morfologia do sistema polimérico e dos excipientes presentes

no sistema. A liberação do fármaco pode ser por difusão, degradação do polímero, ou uma combinação de ambos. A morfologia do sistema polimérico pode ser cilíndrica, hemisférica, tubular e tem grande importância na liberação do fármaco, estudos mostraram que sistemas poliméricos de forma hemisférica mostraram uma cinética de ordem zero. Excipientes hidrofílicos podem acelerar o processo de liberação do fármaco embora também possam promover um efeito inicial “explosivo” (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006).

Para ter uma correlação de liberação do fármaco *in vitro/in vivo*, eficaz é necessária a realização de estudo do perfil de dissolução. A cinética de dissolução fornece importantes parâmetros como: ordem do processo (n), constante de velocidade de dissolução (Kd), meia-vida de dissolução ( $T_{d50\%}$ ) e tempo de dissolução decimal ( $T_{d90\%}$ ), necessários para avaliar a correlação *in vitro/in vivo* entre parâmetros de dissolução e de absorção (farmacocinéticos) (CASTRO *et al.*, 2005).

## 2.9 ADJUVANTES FARMACOTÉCNICOS

Além do fármaco e do polímero, muitas vezes é necessário o uso de algumas substâncias inertes para obtenção de um sistema matricial bucoadesivo. Estas matérias-primas são utilizadas para proporcionar a estrutura adequada ao sistema facilitando sua obtenção, entretanto podem alterar a biodisponibilidade do fármaco em razão de interações ou incompatibilidades não detectadas. Nos estudos de pré-formulação, a escolha do excipiente deve-se basear nas características do fármaco utilizado, bem como, na adequação do mesmo ao projeto que está sendo desenvolvido considerando o processo de liberação de fármaco desejado (liberação imediata ou modificada) (PRISTA *et al.*, 2002).

Estudos realizados por Prudat-Christiaens e colaboradores (1996) foi verificado que a presença de estearato de magnésio a 1% promoveu um filme hidrofóbico ao redor das partículas do polímero, impedindo a interação entre o polímero e a mucosa, diminuindo a adesividade.

O D-manitol e polivinilpirrolidona K30 (PVP-K30) foram usados para melhorar a liberação do fármaco aprisionado na malha polimérica. A etilcelulose foi escolhida como impermeabilizante da última camada do comprimido pela sua baixa

permeabilidade a água e flexibilidade moderada (PATEL, PRAJAPAT, PATEL, 2007).

Excipientes como o polietilenoglicol 6000, têm sido usados para aumentar a solubilidade de alguns fármacos. O manitol, por possuir um paladar adocicado e propriedade de aumentar a dissolução do fármaco, tem sido utilizado em matrizes erosivas (JUG e BECIREVIC-LACAN, 2004).

O manitol também pode auxiliar no processo de bioadesão. Foi verificado que comprimidos contendo manitol apresentaram uma ótima bioadesão. Tal efeito pode estar relacionado com as conformações espaciais e configurações lineares, que facilitam as interações entre o grupamento (OH) do manitol com a camada de mucina (ALI *et al.*, 2002).

A celulose microcristalina (CM) é um excipiente com muitas finalidades, apresentando boas propriedades de fluxo e excelentes características de compressão. É uma celulose purificada e parcialmente despolimerizada, produzida através da hidrólise da  $\alpha$ -celulose, obtida a partir da fibra de plantas, em meio ácido. É um pó cristalino poroso de cor branca, inodoro e insípido. Nos últimos tempos a CM vem sendo amplamente utilizada em pelas indústrias farmacêuticas como agente adsorvente, suspensor, desintegrante, aglutinante e diluente para comprimidos e cápsulas. É insolúvel em água, em ácidos diluídos e na maioria dos solventes orgânicos. Os diversos tipos de celulose microcristalina para compressão direta diferenciam-se pelo grau de polimerização das cadeias glicosídicas e por características físicas e tecnológicas, que se expressam especialmente nas propriedades de fluxo e de compressibilidade. No mercado encontra-se disponível em diferentes granulométricas e graus de mistura, que caracterizam suas diferentes aplicações (PETROVICK e LIMA NETO, 1997; KIBBE, 2000; ALLEN, 2003).

### 3 - OBJETIVO GERAL

Desenvolver e avaliar sistemas bucoadesivos na forma de matriz hidrofílica de liberação modificada obtida por compressão, contendo diclofenaco sódico como fármaco modelo.

#### 3.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Desenvolver matriz hidrofílica bucoadesivas associando-se os polímeros policarbofil (PAA), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), goma xantana (GX) e a goma guar (GG);
- Avaliar o índice de intumescimento das matrizes hidrofílicas bucoadesivas;
- Avaliar o índice de adesividade das matrizes hidrofílicas bucoadesivas *in vitro*;
- Avaliar o tempo de residência das matrizes hidrofílicas bucoadesivas *in vitro*;
- Avaliar o perfil de dissolução das matrizes hidrofílicas bucoadesivas;
- Avaliar a cinética para análise da liberação do fármaco *in vitro*.

## 4 - MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

#### 4.1.1 Materiais

Diclofenaco sódico (lote: 20041229-1, procedência: China, distribuído pela Galena Química e Farmacêutica Ltda.); policarbofil (Noveon<sup>®</sup>AA1) (lote: CG74LAW044, procedência: EUA, distribuído pela Deg Importadora de Produtos Químicos Ltda.); hidroxipropilmetilcelulose de alta viscosidade (Methocel<sup>®</sup> K100MPR), (lote: RL04012N11, procedência: Brasil, distribuído pela Colorcon do Brasil Ltda.); goma guar (lote: V33207584, procedência: Índia, distribuído pela Purifarma Distribuidora Química e Farmacêutica Ltda.); goma xantana (lote: 1G0978K, procedência: Brasil, distribuído pela D'altomore Química Ltda.); celulose microcristalina (Microcel<sup>®</sup> 102) (lote: 1478/06, procedência: Brasil, distribuído pela Blanver Farmoquímica Ltda.); água desionizada; fosfato de sódio tribásico (lote: 108775, procedência: Brasil, distribuído pela Labsynth Produtos para Laboratórios Ltda.); ácido clorídrico 0,1M (lote: 82983, procedência: Brasil, distribuído pela Labsynth Produtos para Laboratórios Ltda.).

#### 4.1.2 Equipamentos

Balança analítica modelo AG200, Gehaka; balança eletrônica semi-analítica, Bel Engineering; banho-maria com circulação, Marconi; prensa hidráulica, modelo Shimadzu; banho ultra-sônico com aquecimento modelo 800A, Ultracleaner; pHmêtro digital modelo PG1800, Gehaka; espectrofotômetro uv-visível modelo UV 1601, Shimadzu; dissolutor modelo SR6, Hanson Research; dessecador de vidro; máquina fotográfica, Sony 8.1 megapixels; aparelho de desintegração, Berse; sistema de calorimetria exploratória diferencial modelo DSC-60 Shimadzu; paquímetro digital Mitutoyo, papel indicador de pH 1-14; filtro Millipore Millex-HV Hydrophilic PVDF 0,45  $\mu\text{m}$ ; vidrarias em geral.

## 4.2 MÉTODOS

### 4.2.1 Determinação de pureza do diclofenaco sódico por calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A Curva DSC do diclofenaco sódico foi obtida na faixa de temperatura de 40 a 360 °C, com razão de aquecimento de 10 °C.min<sup>-1</sup> e atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 100 mL.min<sup>-1</sup>, utilizando como suporte da amostra cadinho de alumínio selado com massa da amostra de 3,0 mg. O grau de pureza da amostra foi calculado a partir da equação de Van't Hoff (1) (MATOS *et al.*, 2001) empregando software TA-60WS. Onde, T<sub>s</sub> é a temperatura da amostra; T<sub>0</sub> é a fusão da amostra pura; R é a constante dos gases, ou seja, 8,314 J/mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>; x é a fração molar de impurezas; ΔH<sub>f</sub> é o calor de fusão; e por fim F que é a fração total da amostra fundida à temperatura T<sub>s</sub>.

$$T_s = T_0 - \frac{R T_0^2 x}{\Delta H_f} \left( \frac{1}{F} \right) \quad (1)$$

### 4.2.2 Curva Analítica

Para quantificação do diclofenaco sódico nos ensaios, curvas analíticas (n=3) foram construídas em tampão fosfato (pH 6,8). Cem miligramas de diclofenaco sódico foram transferidos para um balão volumétrico de 100mL, e o volume perfeito com solução tampão fosfato pH 6,8. A dispersão assim obtida foi submetida ao banho de ultrassom por 10 minutos a 37 °C.

Alíquotas da solução anterior (1,0 mg.mL<sup>-1</sup>) foram utilizadas para o preparo de soluções de concentração entre 2,5 – 70 µg de diclofenaco sódico.mL<sup>-1</sup> de tampão fosfato pH 6,8 (2,5; 10; 20; 30; 40; 50; 60; 70 µg.mL<sup>-1</sup>).

As soluções foram analisadas usando espectrofotometria UV-VIS no comprimento de onda de 276 nm (United States Pharmacopeia, 2008). A curva analítica foi construída usando a média de três determinações. Valores de



coeficiente de correlação de pearson ( $r^2$ ), equação da reta foram obtidas a partir do software microsoft excel 2003. A linearidade da curva analítica foi confirmada pela faixa de concentrações de 0,0025 a 0,07 mg/mL do fármaco dissolvido.

#### 4.2.3 Preparação das matrizes hidrofílicas bucoadesivas

As matrizes hidrofílicas foram preparadas individualmente de acordo com Argawal, Ahuja e Khanna (1996). Foram preparadas 11 formulações conforme TABELA 1. As matérias-primas foram homogeneizadas em gral de vidro e submetidas à compressão em prensa hidráulica (Shimadzu), em matriz com diâmetro de 8 mm, força de compressão de 10 kgf, por 5s. As matrizes obtidas foram armazenadas ao abrigo de luz em dessecador (sílica gel). Celulose microcristalina (100  $\mu$ m) PH102 foi utilizada como excipiente para as formulações contendo apenas um polímero.

TABELA 1 – Composição das matrizes hidrofílicas bucoadesivas avaliadas

<b>Componentes</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>	<b>F5</b>	<b>F6</b>	<b>F7</b>	<b>F8</b>	<b>F9</b>	<b>F10</b>	<b>F11</b>
PAA (mg)	50	50	50	50							
GG (mg)		50			50	50	50				
GX (mg)			50			50		50	50		
HPMC (mg)				50			50		50	50	
CM (mg)	50				50			50		50	100
DS (mg)	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
<b>Total (mg)</b>	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150
<b>Polímero (%)</b>	33.3	66.6	66.6	66.6	33.3	66.6	66.6	33.3	66.6	33.3	----

Legenda: PAA, policarbofil; GG, goma guar; GX, goma xantana; HPMC, hidroxipropilmetilcelulose; CM, Celulose microcristalina; DS, Diclofenaco sódico.

Os parâmetros físicos de diâmetro, espessura e massa foram realizados durante o desenvolvimento das matrizes.

### 4.3 AVALIAÇÃO DAS MATRIZES HIDROFÍLICAS BUCOADESIVAS

#### 4.3.1 Determinação do Índice de Intumescimento (SI) das matrizes hidrofílicas bucoadesivas

As amostras (n=3) foram pesadas individualmente em balança analítica e a seguir imersas em recipientes (placa de petri) contendo 10mL de solução tampão fosfato (pH 6,8) à temperatura ambiente e mantidas durante intervalos de tempo que variou de 30 a 720 min. O mesmo procedimento foi adotado para todas as 11 formulações e mantidas pelo mesmo período. Durante intervalos regulares de 30, 60, 120, 180, 240 e 720 minutos, as amostras foram removidas com o auxílio de pinça, o excesso de água foi removido delicadamente com papel filtro. Feito isso, as matrizes hidrofílicas intumescidas foram pesadas novamente. O índice de intumescimento (SI) foi calculado seguindo a EQUAÇÃO (2) sugerida por Desai e Kumar (2004).

$$SI = \frac{W_2 - W_1}{W_1} \quad (2)$$

Onde  $W_2$  é o peso da matriz após cada período de intumescimento e  $W_1$  representa o peso da matriz seca (antes de iniciar o ensaio).

O intumescimento das matrizes foi acompanhado por meio de fotografias a cada intervalo de tempo.

#### 4.3.2 Estudo de Adesão *in vitro* das matrizes hidrofílicas bucoadesivas

O índice de adesividade foi determinado adaptando-se a metodologia descrita por Desai e Kumar (2004). O equipamento foi desenvolvido no laboratório de Tecnologia Farmacêutica (FIGURA 9) empregando uma balança de dois pratos. A matriz bucoadesiva (n=3) foi colada com cianoacrilato (superbonder®) na parte inferior externa de um dos pratos (P1) da balança. Enquanto que no outro prato (P2) foi inserido um becker vazio afim de manter a água que foi adicionado para

promover o descolamento do comprimido. A balança foi equilibrada. Sob o prato P1 foi instalado uma placa de petri contendo 2 mL de solução tampão fosfato pH 6,8, fluído similar a saliva, que teve por objetivo promover a colagem da matriz. Uma massa de 50g foi colocada sobre este prato (P1) e mantida por 5 minutos para estabilizar a colagem do comprimido na placa de petri. Depois de completado o tempo requerido a água começou a ser adicionada para dentro do becker posicionado no prato (P2) a uma constante de aproximadamente 100 gotas por minutos. A adição da água foi interrompida somente quando houve o descolamento da matriz bucoadesiva da placa de petri posicionada acima de um suporte de aço inoxidável. O índice de adesividade foi expresso pela massa de água (g) responsável por provocar o descolamento da matriz bucoadesiva da placa de petri. A massa de estabilização, o tempo e a quantidade de tampão fosfato na placa de petri foram constantes durante todos os ensaios.

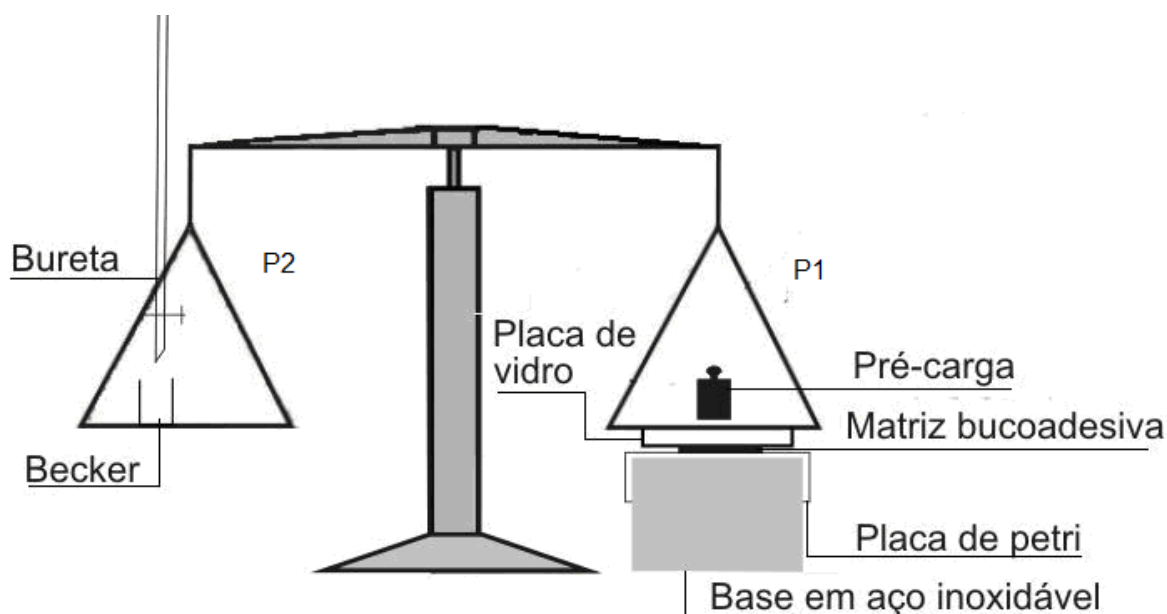


FIGURA 9 - Balança utilizada para avaliar índice de adesividade adaptado de Desai e Kumar (2004)

#### 4.3.3 Determinação do tempo de aderência *in vitro* das matrizes hidrofílicas bucoadesivas

Baseando-se em estudos feitos por Sudhakar, Kuotsu e Bandyopadhyay (2006), o tempo de aderência foi determinado utilizando aparelho de desintegração

modificado (FIGURA 10). Um becker posicionado dentro do aparelho foi completado com 800mL de tampão fosfato (pH 6,8) e mantido a 37 °C em banho-maria. Todas as amostras foram hidratadas com 50  $\mu$ L de tampão fosfato pH 6,8 em apenas de um dos lados das matrizes e aderidas a uma lâmina de vidro que foi presa verticalmente no aparelho de desintegração. O sistema foi acionado de maneira que no movimento oscilatório vertical a amostra ficou completamente imersa na solução de tampão fosfato. O tempo necessário para completa erosão ou destacamento das matrizes da lâmina de vidro foi registrado.

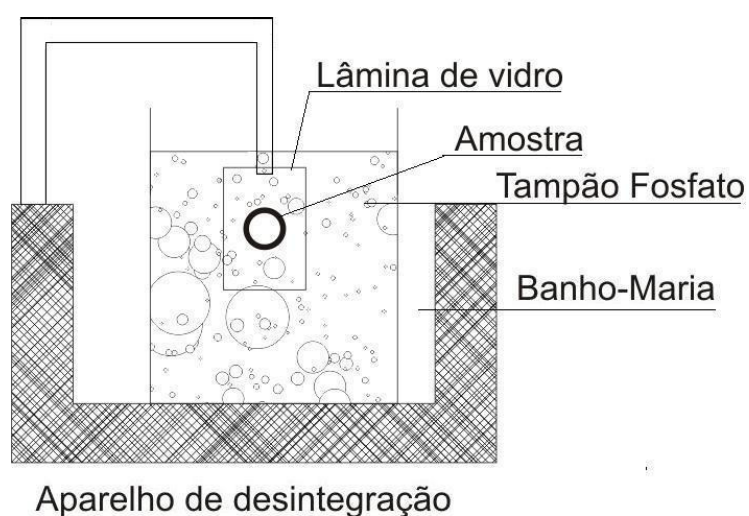


FIGURA 10 - Aparelho de desintegração usado para a determinação do tempo de aderência *in vitro* (SUDHAKAR, KUOTSU, BANDYOPADHYAY, 2006)

#### 4.3.4 Perfil de dissolução *in vitro* das matrizes hidrofílicas bucoadesivas

O perfil de dissolução das amostras bucoadesivas foi realizado de acordo com El-Samaligy e colaboradores (2004) com algumas modificações. Todas as matrizes foram submetidas ao ensaio de dissolução em condições *sink* e monitoradas durante o período de 12 horas. Um dos lados da matriz foi umedecido com 50 $\mu$ L de solução tampão fosfato pH 6,8 e aderida através da força do dedo indicador por 20 segundos a parede interna da cuba de vidro do aparelho de dissolução (SR6-Hanson Research), com capacidade de volume de 1000mL. Após todas as cubas terem sido acondicionadas no aparelho, o mesmo foi acionado com rotação de 50 rpm, usando o aparato pá. Após 2 minutos foi adicionado 500 mL de

tampão fosfato pH 6,8 ( FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2001) a 37°C em cada uma das cubas. Em intervalos predeterminados de 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 e 720 minutos, amostras de 10mL foram retiradas, filtrados através de filtros (Millipore Millex-HV Hydrophilic PVDF) com poros de tamanho de 0,45  $\mu\text{m}$  e avaliadas por espectrofotômetro uv-visível (UV-1601, Shimadzu) em comprimento de onda de 276 nm. Após cada tomada de amostra, a mesma quantidade de líquido retirado foi repostado a fim de manter sempre o mesmo volume no recipiente. A análise foi realizada em triplicada para cada uma das formulações.

#### 4.3.5 Determinação do modelo cinético das matrizes hidrofílicas

Para determinar o modelo cinético de liberação do fármaco a partir das matrizes hidrofílicas, foram utilizados três modelos na interpretação da cinética de dissolução de acordo com as equações cinéticas correspondentes: cinética de zero ordem (Eq. 3) (velocidade de dissolução independe da concentração dissolvida); cinética de primeira ordem (Eq. 4) (velocidade de dissolução é dependente da concentração dissolvida); raiz quadrada de Higuchi ou pseudo zero ordem (Eq. 5) (velocidade de dissolução do fármaco é proporcional velocidade de liberação do fármaco) (JUG e BECIREVIC-LACAN 2004).

$$\%D = K \times t \text{ (Eq. 3)}$$

$$\%D = 100 (1 - e^{-kt}) \text{ (Eq. 4)}$$

$$\%D = k \times \sqrt{t} \text{ (Eq. 5)}$$

onde, %D é a porcentagem de quantidade dissolvida, k é a constante de velocidade de dissolução, t é o tempo (min.). O modelo cinético mais adequado para cada formulação foi selecionado após a construção do perfil de dissolução e, posterior, análise de regressão linear realizada no intervalo em que as formulações permaneciam liberando o fármaco.

## 5 - RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 ANÁLISE TÉRMICA

A determinação da pureza do diclofenaco sódico (Galena, lote 20041229-1) foi obtida empregando-se metodologia termoanalítica por calorimetria exploratória diferencial (DSC).

A curva DSC do diclofenaco sódico (FIGURA 11) mostra um evento endotérmico em 50°C referente a desidratação do material, seguido de um evento endotérmico entre 104 e 132,3 °C referente a transição polimórfica do fármaco e finalmente um evento endotérmico em 296°C referente a fusão do diclofenaco sódico, seguido da decomposição do material. O emprego da equação de Van't Hoff sobre o evento endotérmico relativo a fusão do fármaco, por meio do software TA-60WS, permitiu determinar o grau de pureza do diclofenaco sódico – substância química de referência – estimado em 99,51%, superior a 98%, e portanto em conformidade com o grau de pureza esperado para fármacos segundo a Farmacopéia Americana (United States Pharmacopéia, 2008) (AHMED, NAIK, SHERIGARA, 2009)

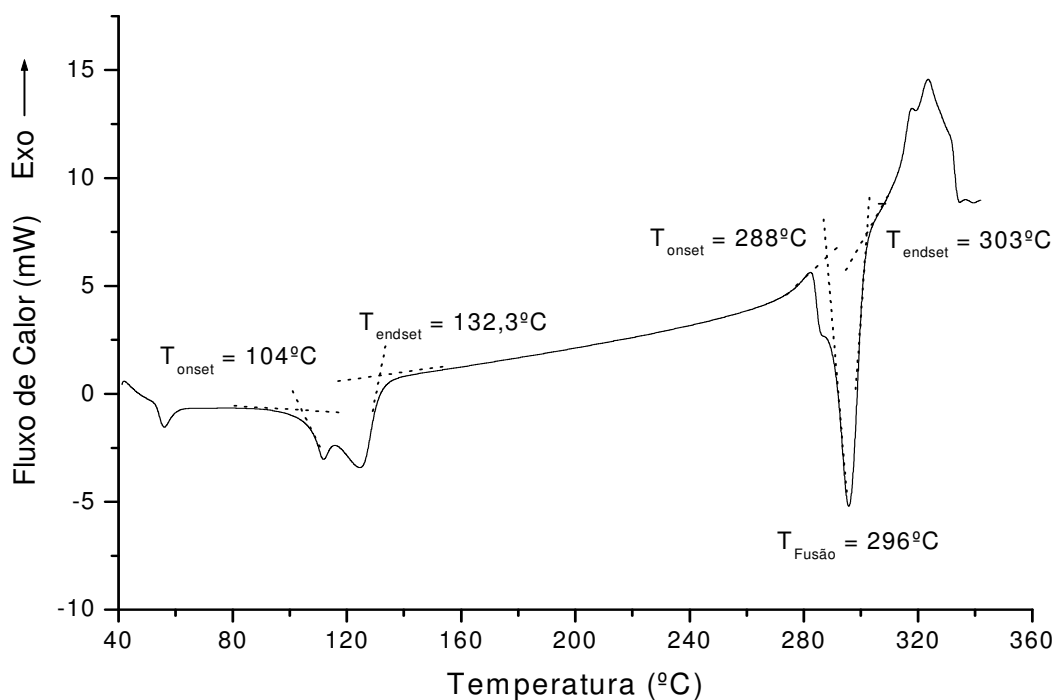


FIGURA 11 – Curva DSC do Diclofenaco sódico obtido em atmosfera dinâmica de  $N_2$  (100 ml.min<sup>-1</sup>), na velocidade de 10°C.min<sup>-1</sup>

## 5.2 CURVA ANALÍTICA

A metodologia analítica empregada para quantificação do diclofenaco sódico nas cubas de dissolução seguiu monografia da Farmacopéia Americana (2008).

A curva analítica do diclofenaco sódico, determinada em tampão fosfato pH 6,8, a equação da reta e coeficiente de correlação linear ( $R^2$ ) estão representados na FIGURA 12.

Segundo o “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos” (BRASIL, 2003), recomenda-se que a linearidade seja determinada pela análise de, no mínimo, cinco concentrações diferentes e o intervalo de linearidade para ensaio de dissolução deve estar entre  $\pm 20\%$  sobre o menor e maior valor do fármaco. A curva analítica foi determinada a partir de oito concentrações, estabelecendo-se o intervalo de linearidade compreendido entre 2,5 e 70  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . O coeficiente de correlação encontrado foi de 0,997.

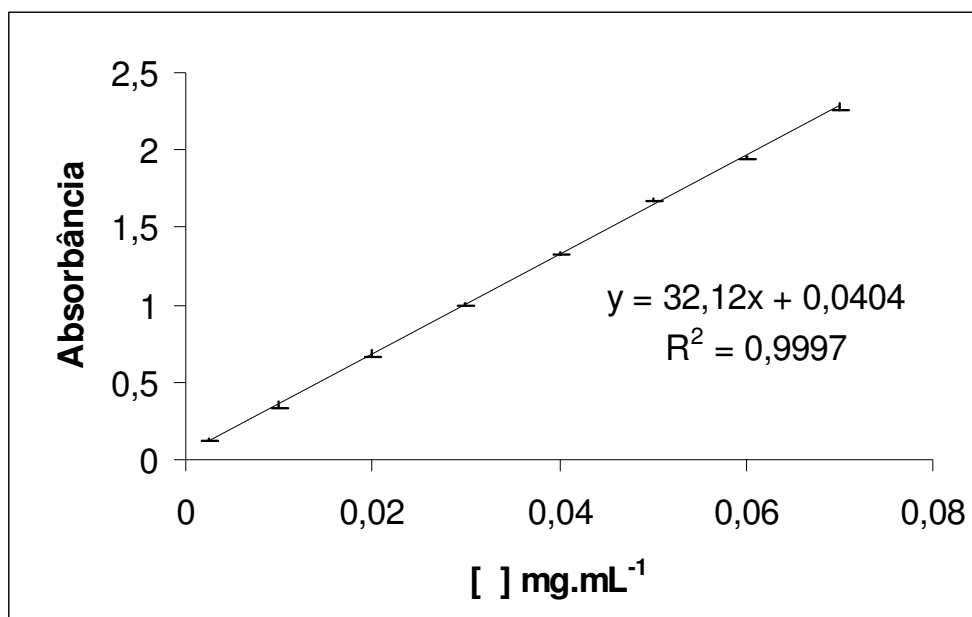
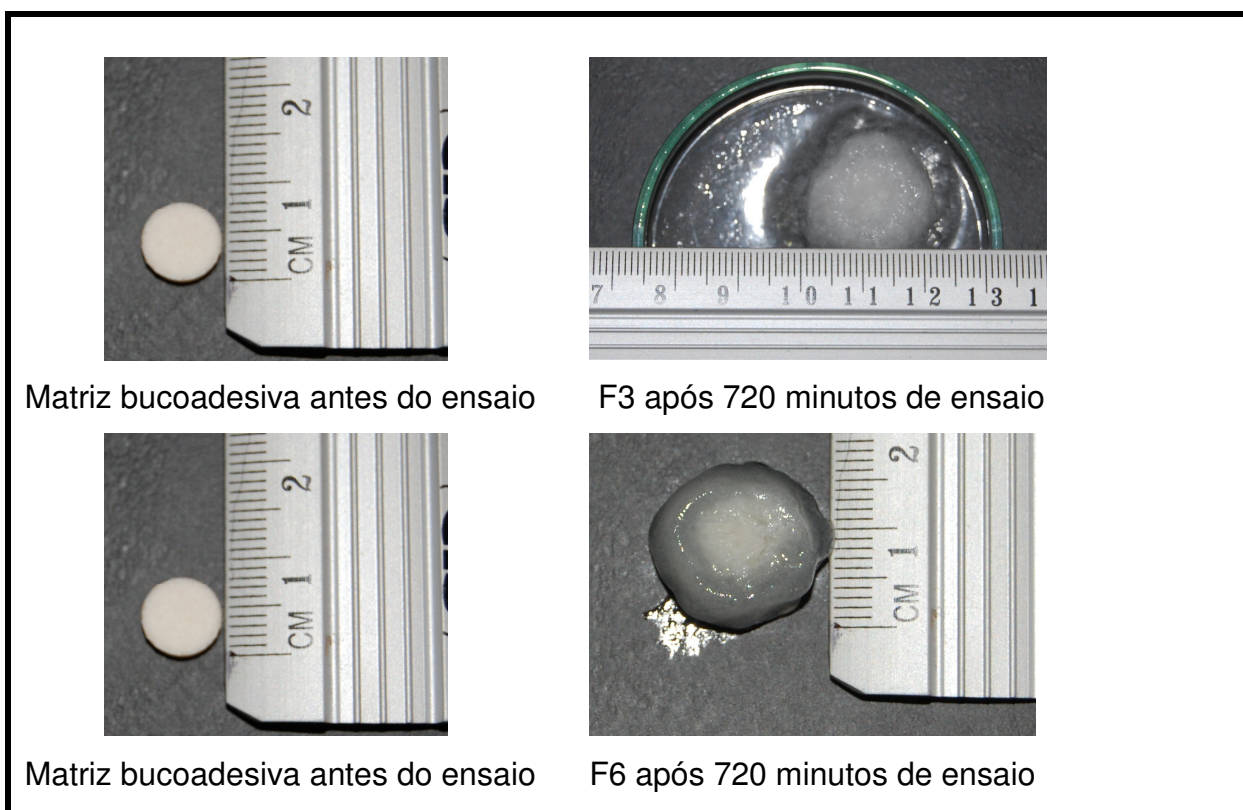


FIGURA 12 – Curva analítica do Diclofenaco sódico obtida em tampão fosfato (pH 6,8)

### 5.3 ÍNDICE DE INTUMESCIMENTO (SI) DAS MATRIZES HIDROFÍLICAS BUCOADESIVAS

As matrizes hidrofílicas obtidas apresentaram as seguintes dimensões: diâmetro médio de  $8\text{ mm} \pm 0,4\text{ mm}$ ; espessura média de  $2\text{ mm} \pm 0,1\text{ mm}$ ; massa média de  $0,150\text{ g} \pm 0,007\text{ g}$ .

Conforme FIGURA 13, as formulações que apresentaram o maior índice de intumescimento foram a F3 e a F6, ambas contendo a goma xantana na sua composição. Conforme mostra o Quadro 1 o tamanho da matriz hidrofílica F3 intumescida ultrapassou 25 mm, enquanto que a matriz hidrofílica F6 dobrou de tamanho atingindo aproximadamente 16 mm. Isto pode ser atribuído a porosidade da goma xantana que facilita a entrada de água e conseqüentemente elevando o grau de intumescimento.



QUADRO 1 – Fotos das matrizes hidrofílicas F3 e F6 antes do ensaio e após 720 minutos de ensaio

Em ordem decrescente o valor do índice de intumescimento após completar 720 minutos de ensaio seguiu a seguinte ordem:  $F3 > F6 > F2 > F4 = F9 > F7 > F5 > F10 > F1$



(FIGURA 13). A formulação F11 não sofreu intumescimento por possuir apenas a celulose microcristalina como excipiente, desintegrando-se rapidamente.

Inicialmente o tamanho da matriz aumenta a medida que o polímero hidrata e intumesce, após esta fase há retração progressiva com dissolução do polímero e do fármaco até o completo desaparecimento da matriz. Isto foi visualizado com a formulação F1 quando comparadas com as demais, pois a matriz apresentou desintegração, principalmente no intervalo de tempo de 180 para 240 minutos, com diminuição do valor de índice de intumescimento. A erosão parcial da matriz hidrofílica, com perda de massa final, pode ter sido o motivo do menor valor de índice de intumescimento (SI) para F1.

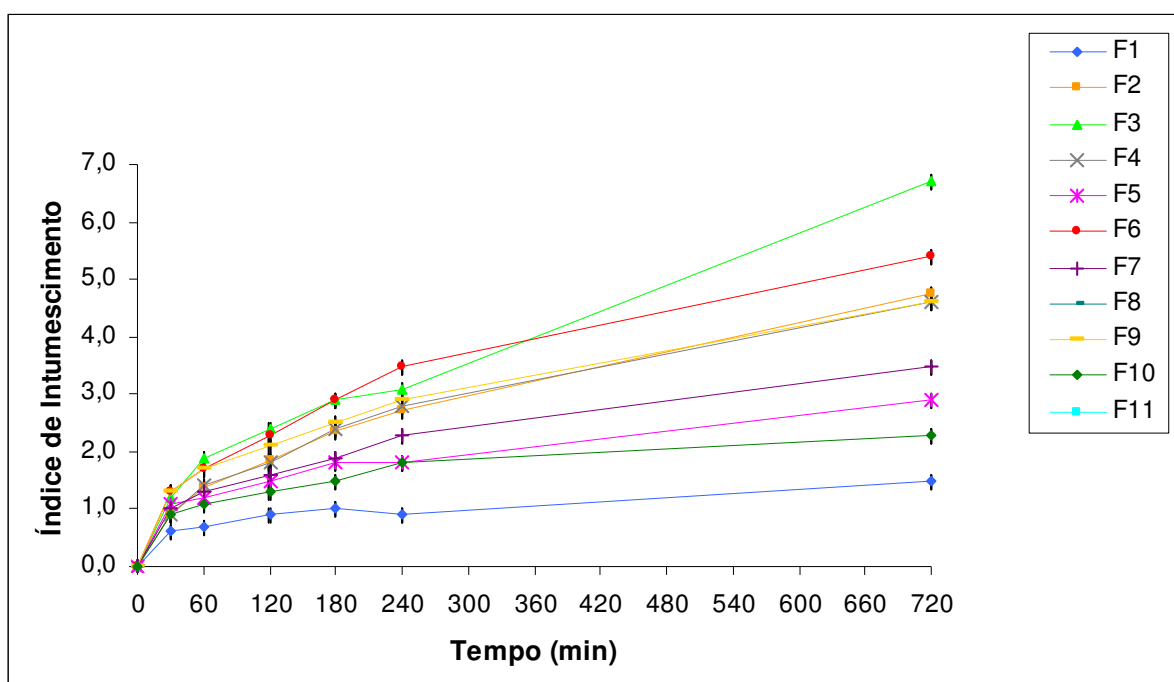
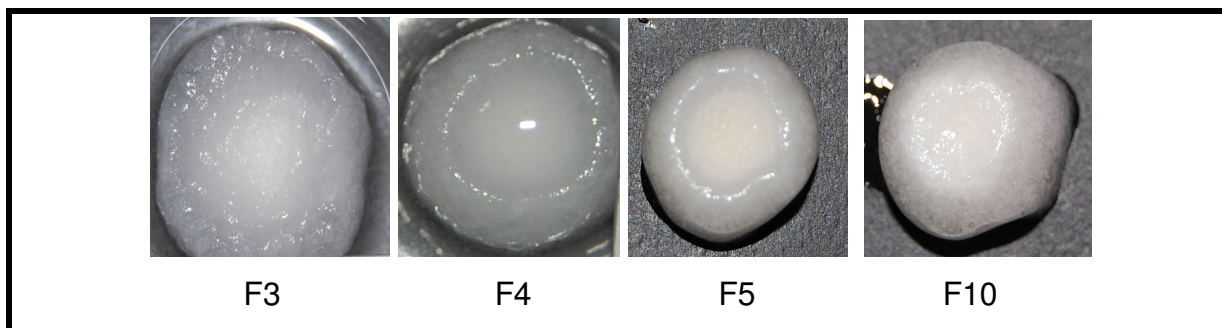


FIGURA 13 – Índice de intumescimento (SI) das matrizes hidrofílicas bucoadesivas: F1-PAA/CM; F2-PAA/GG; F3-PAA/GX; F4-PAA/HPMC; F5-GG/CM; F6-GG/GX; F7-GG/HPMC; F8-GX/CM; F9-GX/HPMC; F10-HPMC/CM; F11-CM (n=3)

Todas as formulações avaliadas, com exceção da F8 que não pode ser mensurada e F11 que não apresentou nenhum intumescimento, formaram uma camada de gel na parte externa da matriz hidrofílica, demonstrando os diferentes índices de intumescimento. Percebe-se que algumas formulações, em especial, F3 e F4 (QUADRO 2) apresentaram uma camada gelatinosa bem expressiva (mais

espessa), enquanto que outras, como exemplo F10, obtiveram camada de gel menor, esse comportamento também pode interferir na dissolução do fármaco.



QUADRO 2 – Figuras ilustrativas da formação da camada de gel em torno da matriz hidrofílica (F3, F4, F5, E F10)

Estudos realizados pelos autores Munday e Cox (2000) utilizando matrizes contendo 400 mg de goma xantana sem nenhum outro excipiente, mostraram que a goma xantana foi capaz de aumentar seu peso em até 1300% após 8 horas de ensaio de hidratação. Nesse mesmo estudo quando a goma xantana esteve associada com os fármacos cafeína ou diclofenaco sódico houve uma diminuição na capacidade de hidratação, devido a menor concentração de goma xantana nas matrizes. Os autores também observaram que não houve diferença de hidratação nas formulações contendo os dois fármacos distintos, demonstrando que não ocorreu interferência em relação às propriedades de cada fármaco.

A formulação F8 que contém apenas o polímero goma xantana e o excipiente celulose microcristalina em sua composição, desintegrou-se parcialmente durante os primeiros 15 minutos e por completo após 60 minutos de ensaio, demonstrando um resultado diferente em relação aquele encontrado por Munday e Cox (2000). É provável que isto tenha ocorrido pela concentração de GX das formulações desenvolvidas, onde a quantidade de goma xantana utilizada foi de 50 mg, ou seja, oito vezes menor em relação ao estudo realizado por aqueles autores. Outro fator relevante esta na presença de excipiente, celulose microcristalina PH102, que pode ter interferido na desintegração da matriz.

A goma xantana é um polímero de alta porosidade o que facilita a entrada de água para dentro da matriz hidrofílica. Quando a goma xantana esteve associada com os outros polímeros, F3 (PAA/GX) e F6 (GX/GG), o índice de intumescimento

foi elevado, demonstrando que quando associada, ocorre uma interação entre os polímeros refletida na capacidade de absorção de água e na manutenção da estrutura física da matriz, não ocorrendo desintegração da mesma. Sendo assim a goma xantana possui uma alta capacidade de absorver água, traduzindo num índice de intumescimento maior, sem provocar a erosão da matriz. Tal efeito está diretamente relacionado com a quantidade de goma xantana utilizada.

A formulação F10, que contém apenas o polímero HPMC em sua composição, obteve índice de intumescimento muito baixo por apresentar menor viscosidade quando comparado com as gomas. Pelo resultado encontrado, supõe-se que mesmo utilizando o HPMC de alta viscosidade (K100) sua concentração foi relativamente baixa para obter maior índice de intumescimento e consequentemente liberação gradativa do fármaco. Lopes, Lobo e Costa (2005) descrevem que as cadeias do HPMC, em concentrações elevadas, formam um emaranhado, originando uma camada gelatinosa bastante consistente, o que não acontece em concentrações menores, onde o gel formado apresenta viscosidade e índice de intumescimento muito baixo, não havendo retenção de fármaco que é dissolvido rapidamente.

#### 5.4 ESTUDO DE ADESÃO *IN VITRO* DAS MATRIZES HIDROFÍLICAS BUCOADESIVAS

A matriz hidrofílica deve possuir boas características de adesividade considerando o processo de hidratação, seguida de erosão, embora essa característica adesiva não deva ser exagerada que venha a interferir na retirada da mesma ao final do tratamento. Os resultados para o estudo que avaliou o índice de adesividade das matrizes hidrofílicas bucoadesivas estão descritos na TABELA 2.

Percebe-se que as formulações que apresentaram melhor desempenho adesivo possuem em suas composições o PAA associado com outros polímeros. Para as matrizes contendo a goma xantana o desempenho adesivo foi bem baixo, exceto para a formulação F9 que contém a goma xantana associada com HPMC.

As formulações F1, que contém o PAA, e F10 contendo o HPMC quando isolados apresentaram os menores índices adesivos, porém quando associados ocorre um fenômeno oposto, pois o maior índice adesivo encontrado foi o da

formulação F4 (PAA/HPMC). Estudos feitos por Desai e Kumar (2004) também demonstraram que associação na proporção 1:1 de carbopol® 934 (polímero derivado do ácido poliacrílico) e de HPMC K4M exibiu maior poder adesivo, comparados com as proporções de 1:2 e 0:1, o carbopol® 934 quando isolado exibiu fraco poder adesivo. Como o pH do estudo foi de 6,6 supõe-se que a força adesiva foi pequena devida a mudança na propriedade de ionização dos grupos carboxílicos presentes no carbopol® 934.

Avaliando os resultados de F1 (PAA), F5 (GG) e F10 (HPMC) (TABELA 2), conforme esperado, o índice de adesão da F10 foi menor daquele determinado para a F5 e ainda menor para F1. Duchene, Touchard e Peppas (1988) concluíram que o polícarbofil demonstrou excelente desempenho adesivo, enquanto que a goma guar apresenta força adesiva razoável. El Samaligy, Yahia e Basalious (2004) através de seus estudos estabeleceram uma classificação para os polímeros de acordo com sua força adesiva na seguinte ordem decrescente: PAA>GG>HPMC. Resultados semelhantes foram encontrados por Haupt e colaboradores (2006).

TABELA 2 – Índice de adesividade *in vitro* e determinação do tempo de aderência *in vitro* das matrizes hidrofílicas bucoadesivas (n=3)

Formulações	Índice de adesão		Tempo de aderência
	Média (g)	Desvio padrão	Média (h)
1	46,35	±12,60	8
2	130,87	±14,97	>24
3	69,16	±8,68	16
4	151,60	±10,68	>24
5	20,80	±1,66	0,3
6	67,82	±6,96	>24
7	45,79	±5,62	>24
8	28,73	±11,98	3
9	115,80	±8,86	>24
10	17,97	±1,37	0,2
11	-	-	-

## 5.5 DETERMINAÇÃO DO TEMPO DE ADERÊNCIA *IN VITRO* DAS MATRIZES HIDROFÍLICAS BUCOADESIVAS

Os resultados do tempo de aderência (TABELA 2) corresponderam com os valores encontrados no estudo de adesividade, pois as formulações que obtiveram o melhor resultado de índice de adesão (F2, F4 e F9) apresentaram tempo de aderência superior a 24 horas, enquanto que as formulações F5, F8 e F10 apresentaram pouco tempo de aderência, 0,3h, 3h e 0,2h respectivamente.

## 5.6 ÍNDICE DE INTUMESCIMENTO *VERSUS* ÍNDICE DE ADESIVIDADE

O índice de intumescimento é parâmetro fundamental no processo de bioadesão, pois a medida que o polímero aumenta de tamanho, aumenta também a área de contato entre a matriz bucoadesiva e o local no qual ela foi aderida. Como regra geral, quanto maior o índice de intumescimento maior é o índice de adesividade. Porém em determinado momento o excesso de água, pode diminuir esta adesão. Na FIGURA 14 as formulações F3 e F6, que muito embora tenham sido as formulações com o maior índice de intumescimento, não apresentaram adesão correspondente, provavelmente o excesso de água absorvido pela matriz tenha interferido no processo de adesão, provocando seu descolamento precocemente.

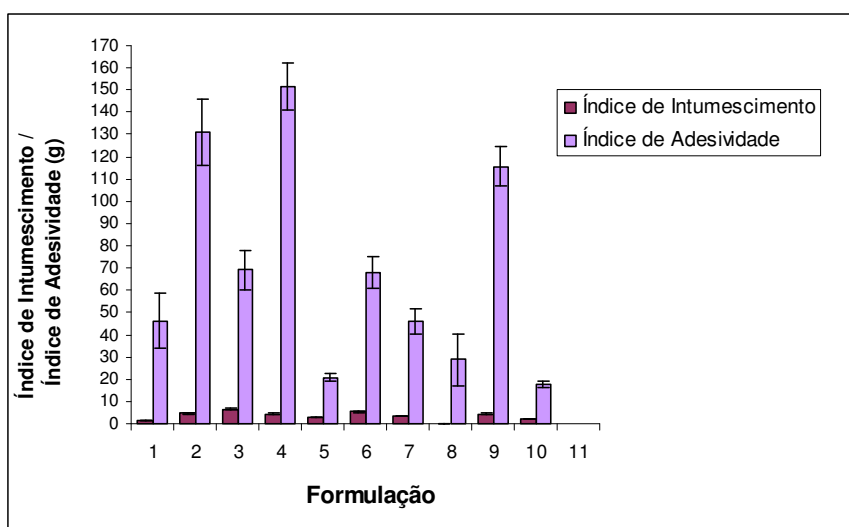


FIGURA 14 – Representação gráfica da relação de índice de intumescimento e índice de adesividade

Para as formulações que apresentaram alto índice de adesividade (F4, F2 e F9) (TABELA 2, FIGURA 14) também obtiveram um alto índice de intumescimento, da mesma forma como descreveram Sudhakar, Kuotsu e Bandyopadhyay, (2006); Patel, Prajapat e Patel, (2007); Tamburic e Craig, (1996), Prudat-Christiaens e colaboradores (1996), que para estes autores o índice de intumescimento e de adesividade são igualmente proporcionais. Para a formulação F10 tanto o índice de adesividade, como de intumescimento foram baixos, evidenciando a fraca característica adesiva do polímero HPMC. A formulação F11 não apresentou índice de intumescimento e índice de adesão por não conter polímeros em sua composição.

## 5.7 PERFIL DE DISSOLUÇÃO *IN VITRO* DAS MATRIZES HIDROFÍLICAS BUCOADESIVAS

O perfil de dissolução de F1 (FIGURA 15) apresentou liberação do fármaco satisfatória durante as 12 horas do ensaio, e pela cinética calculada, nos mostrou ser uma forma farmacêutica de liberação modificada (TABELA 3). A partir do tempo 360 min. houve o descolamento de F1 da parede da cuba, acompanhando os ensaios de índice de adesividade e tempo de aderência encontrado para essa formulação.

Tanto para ensaio de índice intumescimento como no ensaio de perfil de dissolução foi presenciada uma extensa dissolução da matriz hidrofílica para formulação F1, que continha apenas o polímero PAA em sua composição, sendo esse polímero derivado do ácido poliacrílico, acredita-se que possa ter ocorrido o mesmo fenômeno de desestruturação das cadeias poliméricas descrito por Desai e Kumar (2004) para os quais uma formulação contendo apenas o carbopol<sup>®</sup>, polímero também derivado do ácido poliacrílico, apresentou uma alta liberação do fármaco devida a ionização do carbopol<sup>®</sup> em pH 6,6. Esta ionização desenvolveu uma camada de cargas negativas entre as pontes do polímero desestruturando-o, permitindo a entrada de água no sistema e liberando o fármaco.

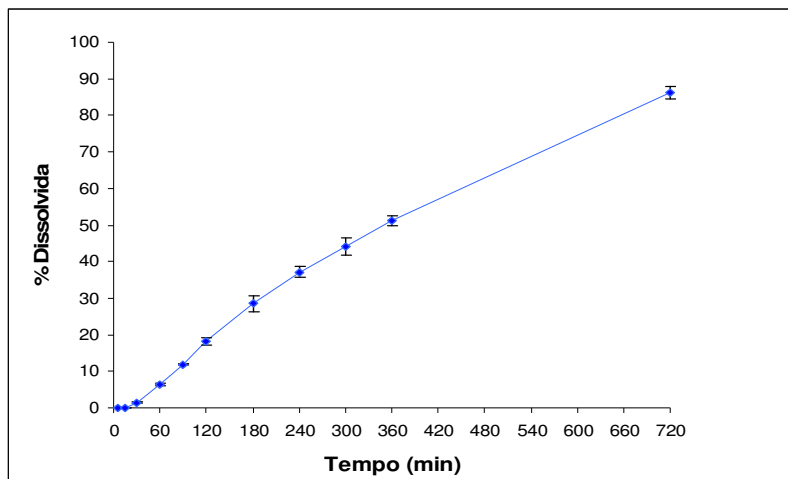


FIGURA 15 – Perfil de dissolução de F1 (PAA/CM) obtido em tampão fosfato pH 6,8 (n=3)

A formulação F1 (PAA isolado) (FIGURA 15) obteve perfil de dissolução de aproximadamente 90% ao final de 12 horas. F5 (GG isolado) (FIGURA 19) apresentou liberação de cerca de 40% durante as 12 horas de ensaio. Mas a associação de GG e PAA (F2, FIGURA 16), ocasionou numa dissolução ainda menor, 10% ao final de 12 horas, ou seja, valor diminuído em relação às formulações quando esses mesmos polímeros se encontravam isolados. É possível que este efeito possa ser atribuído ao estabelecimento de interações entre as cadeias de ambos os polímeros, do tipo ligações de hidrogênio, formando uma rede polimérica que dificultou a liberação do fármaco.

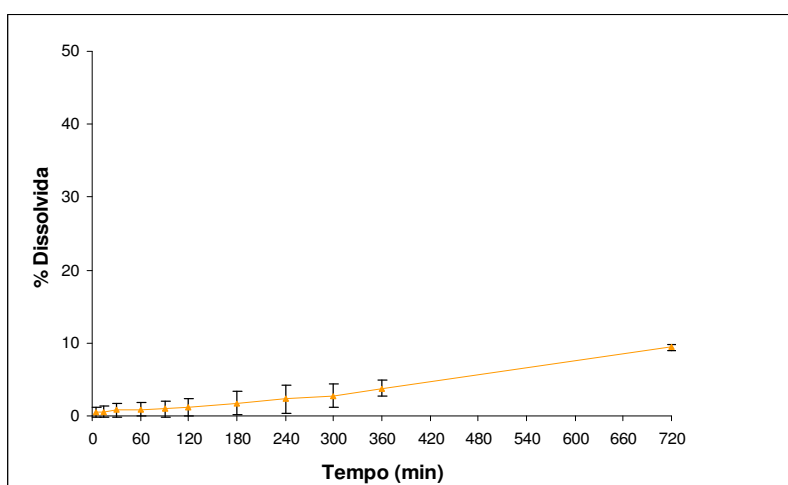


FIGURA 16 – Perfil de dissolução de F2 (PAA/GG) obtido em tampão fosfato pH 6,8 (n=3)

Para a formulação F3 (FIGURA 17) percebe-se que a liberação do fármaco foi baixa durante os primeiros 360 minutos, após esse tempo, iniciou-se o processo de erosão da matriz, a água começou a entrar por entre as cadeias poliméricas, desestabilizando as ligações polímero-polímero, resultando na liberação do fármaco.

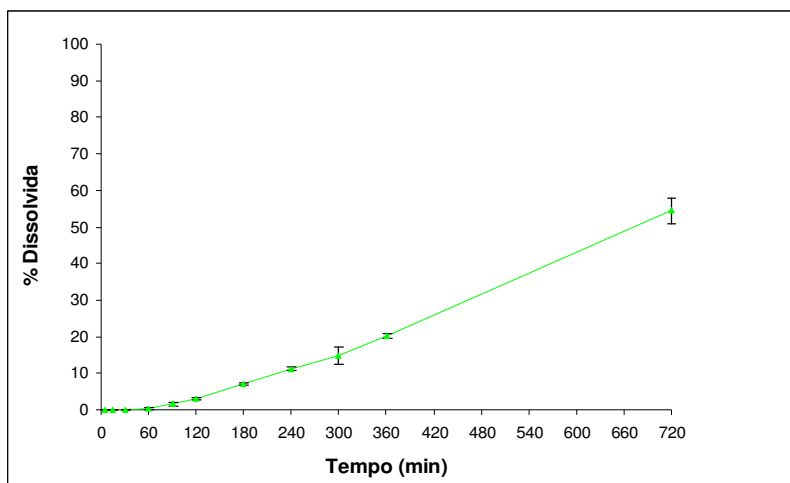


FIGURA 17 – Perfil de dissolução de F3 (PAA/GX) obtido em tampão fosfato pH 6,8 (n=3)

O perfil de dissolução de F4 (PAA/HPMC) (FIGURA 18) foi semelhante ao determinado para F2 (GG/HPMC) (FIGURA 16). Sendo que ambos apresentaram a menor dissolução de fármaco entre todas as formulações avaliadas. Menor inclusive em comparação com as formulações onde continha os polímeros isolados. Este resultado foi compatível com o descrito pelos autores Akbari e colaboradores (2003), que trabalharam com ambos os polímeros e demonstraram que a medida que se aumentava a quantidade do poliacarboxilato a taxa de liberação do fármaco decrescia. Acredita-se que a combinação do polímero aniônico (PAA) com o polímero não iônico (HPMC) possa ter produzido uma sinergia no aumento da viscosidade, diminuindo a liberação do fármaco. Supõe-se que esse fenômeno seja atribuído as fortes pontes de hidrogênio entre os grupamentos carboxila do PAA e grupamentos hidroxila do HPMC formando uma rede emaranhada entre os dois polímeros.



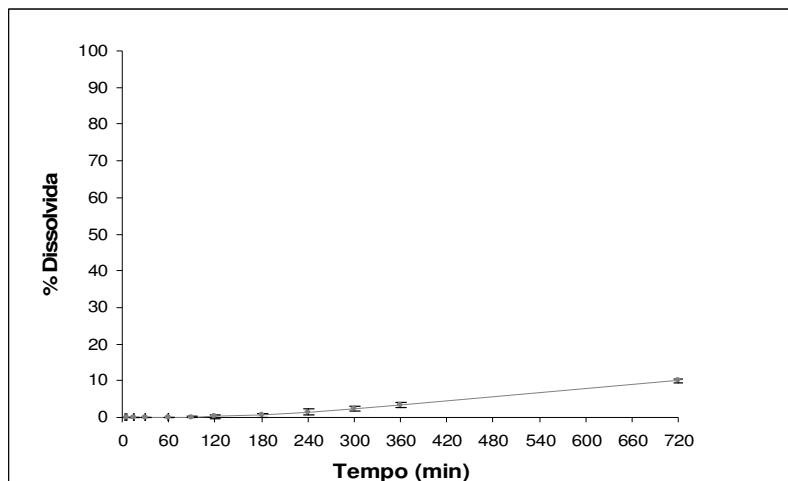


FIGURA 18 – Perfil de dissolução de F4 (PAA/HPMC) obtido em tampão fosfato pH 6,8 (n=3)

Para F5 a capacidade de intumescimento da goma guar contribuiu para a baixa liberação do fármaco (FIGURA 19), devido à formação da camada de gel externa ao redor da matriz hidrofílica, esse fenômeno pode ser melhor visualizado no QUADRO 2.

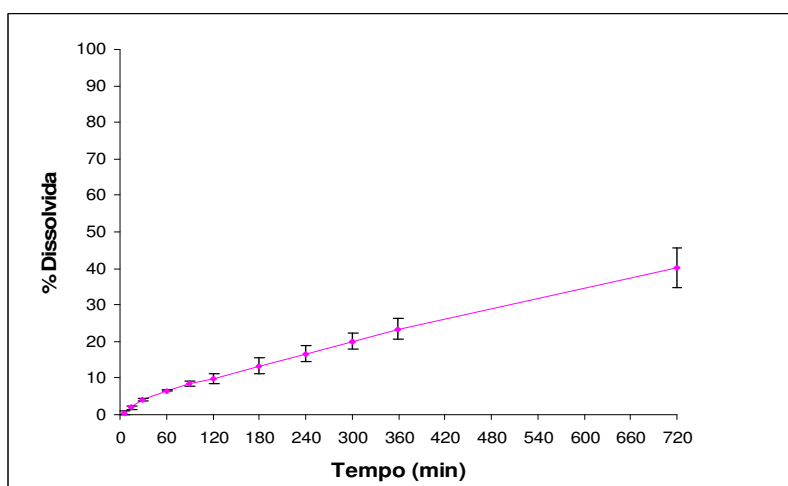


FIGURA 19 – Perfil de dissolução de F5 (GG/CM) obtido em tampão fosfato pH 6,8 (n=3)

Na FIGURA 20 (F6) observa-se que a liberação do fármaco no ensaio de dissolução foi baixa após 12 horas de ensaio, possivelmente pela interação entre as gomas: guar e xantana, aumentando desta forma a viscosidade e

consequentemente o índice de intumescimento que apresentou o valor de 5,4, sendo o maior valor encontrado em comparação com F1, F2, F4, F5, F7, F9 e F10 (FIGURA 13).

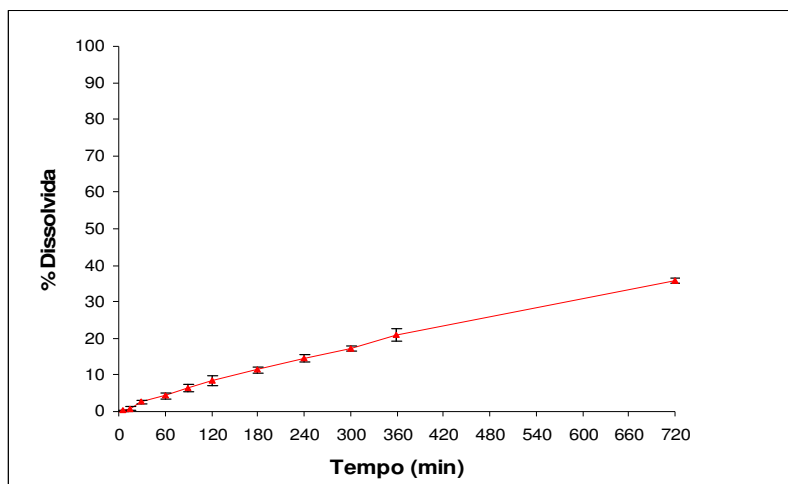


FIGURA 20 – Perfil de dissolução de F6 (GG/GX) obtido em tampão fosfato pH 6,8 (n=3)

Um efeito sinérgico entre as gomas guar e xantana foi observado por Waaler e colaboradores (1992) gerando um aumento de viscosidade quando em contato com a água, tal efeito é explicado pela interação entre a parte contendo galactose livre da galactomanana e a  $\alpha$ -helice da goma xantana. Devida a alta viscosidade ocasionada pela interação dos dois polímeros, ocorreu um aumento da camada de gel formada ao redor da matriz (FIGURA 21), o que possibilitou o baixo valor de dissolução para a formulação F6.

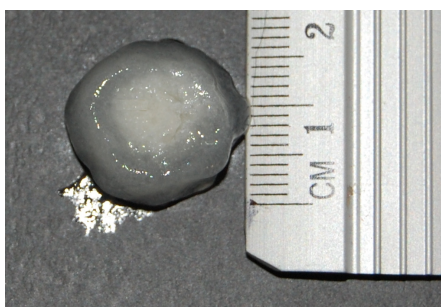


FIGURA 21 – Formulação F6 (GG/GX) após 720 minutos em contato com água

Para as formulações F6 e F5 foram usadas concentrações que variaram de 33,3 a 66,6% de polímero. É possível que a baixa liberação do fármaco nas formulações F5 e F6, tenham ocorrido pela maior concentração dos polímeros goma

guar e goma xantana e sua provável interação. Estudos realizados por Vendruscolo e colaboradores (2005) demonstraram que ocorreu uma diminuição na liberação do fármaco teofilina com o aumento da concentração de ambos os polímeros (goma guar e goma xantana) e todas as formulações contendo 25% ou mais de polímero demonstraram uma excessiva retenção do fármaco.

Na FIGURA 22 observa-se que a associação entre os polímeros galactomanana e HPMC, formulação F7, apresentou significativa retenção de fármaco. Da mesma forma que Khanna e colaboradores (1996) em seus estudos avaliaram diversos polímeros dentre eles a galactomanana e o HPMC, ambos em diversas concentrações, concluíram que o aumento da concentração de galactomana na forma farmacêutica exibiu um intumescimento elevado, predominando sobre a difusão e erosão da forma farmacêutica, e reduzindo a liberação de fármaco dos comprimidos bucoadesivos.

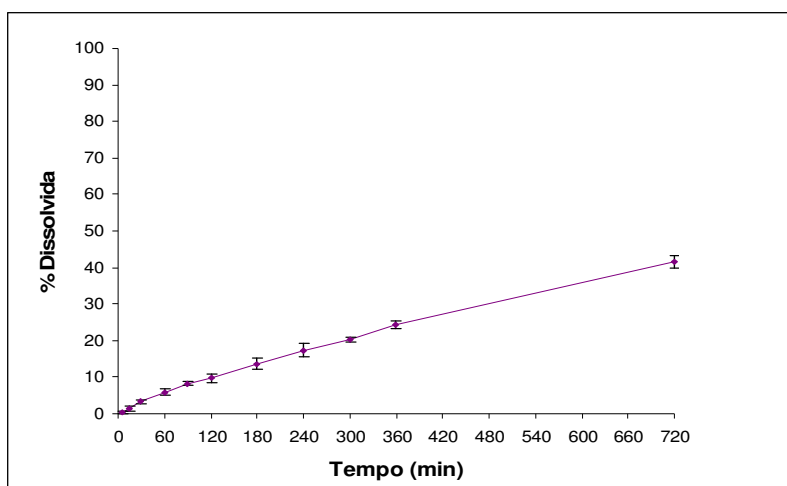


FIGURA 22 – Perfil de dissolução de F7 – (GG/HPMC) obtido em tampão fosfato pH 6,8 (n=3)

A formulação F8 se desintegrou totalmente entre os tempos 180 e 240 minutos. A FIGURA 23 mostra o aumento da liberação do fármaco durante esse intervalo de tempo. A elevada porosidade da goma xantana, facilita a entrada de água para dentro da matriz, iniciando sua erosão liberando o fármaco nela contido. Por esse motivo a dissolução da formulação F8 foi elevada quando comparada com as formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F9. Os resultados dos testes de

capacidade de adesão e tempo de aderência também foram baixos. Para F8 o conjunto destes fatores contribuiu para o resultado determinado.

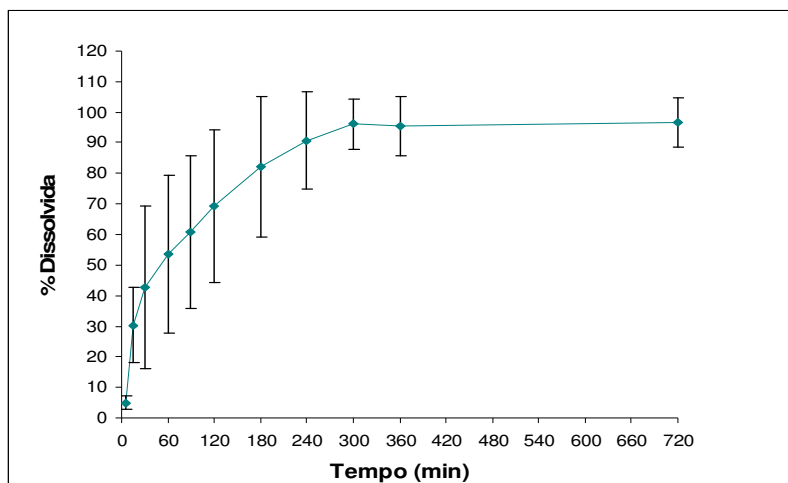


FIGURA 23 – Perfil de dissolução de F8 (GX/CM) obtido em tampão fosfato pH 6,8 (n=3)

Para a formulação F9 em 720 minutos de ensaio de dissolução o valor obtido foi de aproximadamente 44% (FIGURA 24). Discordando com o esperado que deveria ser próximo a 100%. Mas esse resultado condiz com aquele encontrado para o teste de índice de intumescimento que foi de 4,6, valor alto comparado com as outras formulações testadas. Quanto maior o índice de intumescimento, mais difícil é para o fármaco sair da rede polimérica, devido à espessa camada gelatinosa formada na parte externa da matriz hidrofílica.

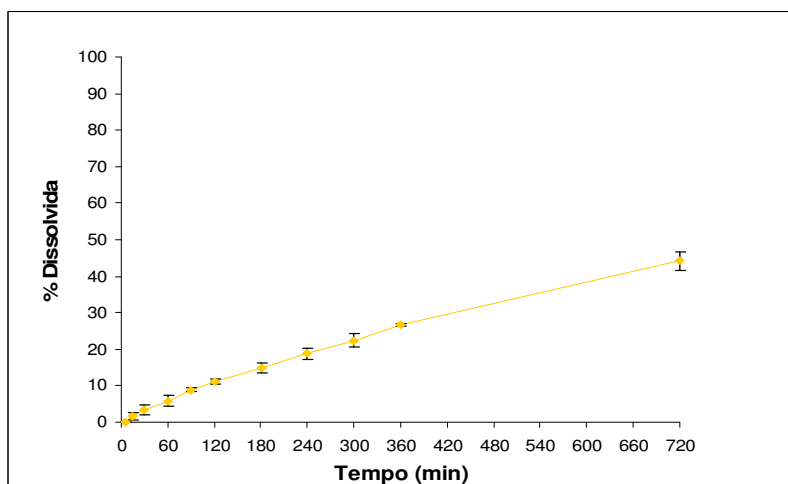


FIGURA 24 – Perfil de dissolução de F9 (GX/HPMC) obtido em tampão fosfato pH 6,8 (n=3)

Pelo ensaio de dissolução, a formulação F10 demonstrou ser uma forma farmacêutica de liberação imediata (FIGURA 25). Muito embora o HPMC possua a característica de liberar o fármaco de forma controlada/prolongada, acredita-se que nesse caso, a concentração de HPMC atuou muito mais como desagregante do que como promotor para liberação controlada/prolongada. Comparado com os outros polímeros, o HPMC foi quem apresentou um dos menores índices de intumescimento (FIGURA 13), com isso o fármaco pode ser liberado mais facilmente, pois a camada de gel externa formada ao redor da matriz foi menor, o que supostamente dificultaria a saída do fármaco.

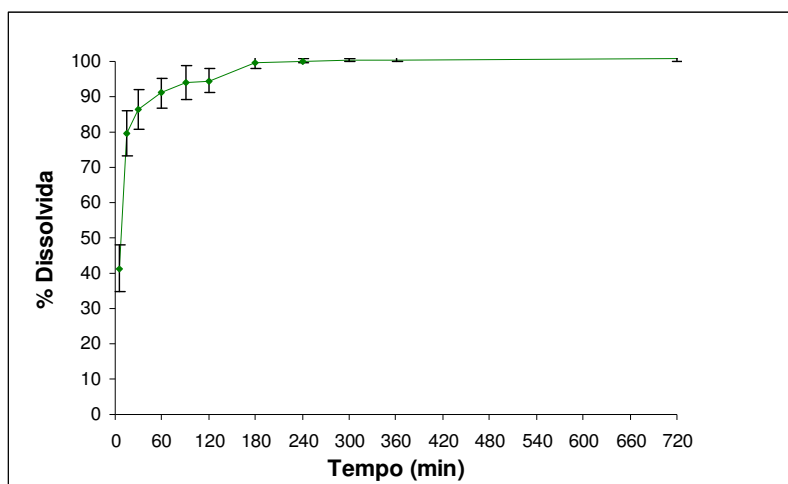


FIGURA 25 – Perfil de dissolução de F10 (HPMC/CM) obtido em tampão fosfato pH 6,8 (n=3)

A concentração da celulose microcristalina foi de 100% em relação ao fármaco para a formulação F11, provavelmente essa alta concentração possa ter causado uma diminuição na velocidade de liberação do diclofenaco sódico (FIGURA 26). Embora em 12 horas tenha ocorrido uma liberação de 80% do fármaco, é muito tempo para uma forma farmacêutica de liberação imediata como estava previsto para essa formulação sem nenhum polímero. Petrovick e Lima Neto (1997) afirmam que quando a celulose microcristalina é utilizada em concentrações maiores que 80 % em conjunto com fármacos de baixa solubilidade ela pode causar diminuição da velocidade de dissolução do fármaco.

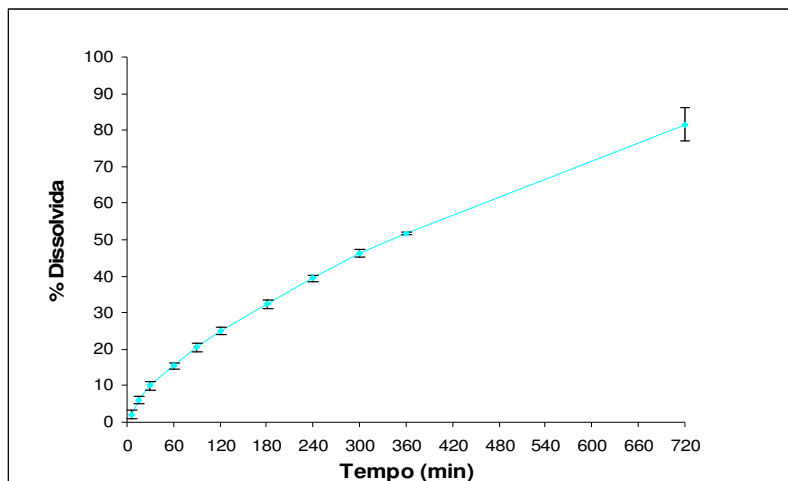


FIGURA 26 – Perfil de dissolução de F11(CM) obtido em tampão fosfato pH 6,8 (n=3)

A FIGURA 27 mostra todas as formulações contendo o PAA, nota-se que quando associado com a GG (F2) e com o HPMC (F4) o perfil de dissolução é muito baixo, provavelmente devida a interação das cadeias poliméricas do PAA com ambos os polímeros. Quando o PAA esteve associado com a GX (F3) o perfil de liberação já foi diferente e acentuado, demonstrando que a interação com a GX não foi tão intensa como com os demais polímeros, Outro fator que pode ter contribuído para este comportamento diz respeito a GX que possui porosidade elevada e possibilitou a entrada de água com maior dissolução do fármaco após 360 minutos. E quando o PAA esteve isolado o resultado do perfil de dissolução chegou a quase 90% após 12 horas de ensaio.

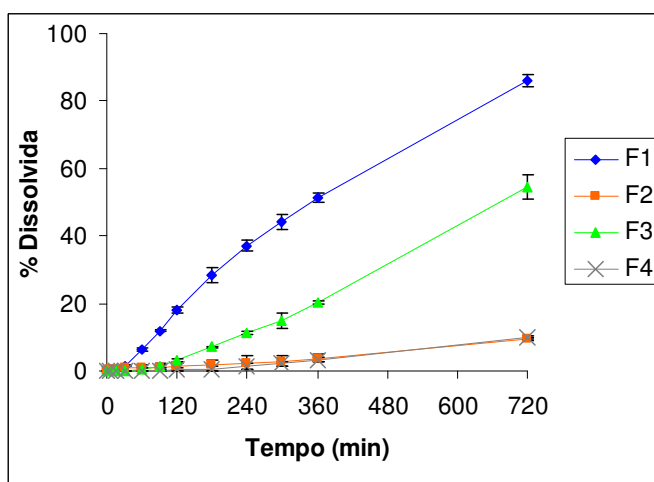


FIGURA 27 - Perfil de dissolução das formulações (F1, F2, F3, F4) obtido em tampão fosfato pH 6,8 (n=3)

Dentre as formulações avaliadas todas aquelas que continham a GG (FIGURA 28) apresentaram perfis de dissolução baixa. Houve resultados semelhantes de perfil de dissolução quando a GG esteve associada com a GX (F6), com o HPMC (F7), e quando isolada (F5), porém quando associada com o PAA (F2) o valor de porcentagem dissolvida foi de aproximadamente de 10%, um dos menores valores observados.

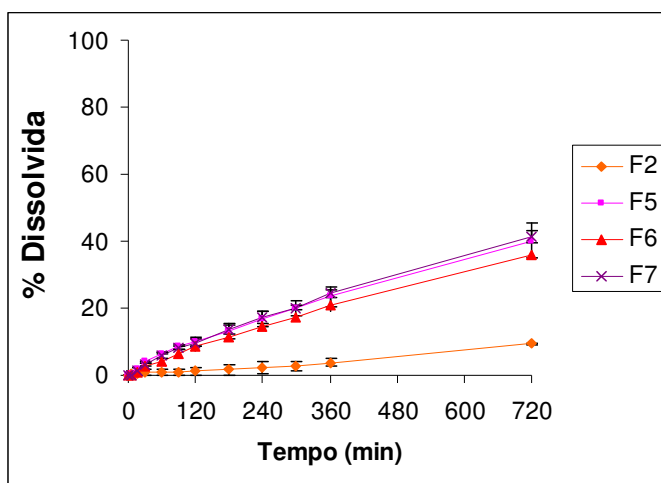


FIGURA 28 - Perfil de dissolução das formulações (F2, F5, F6, F7) obtido em tampão fosfato pH 6,8 (n=3)

Na FIGURA 29, observa-se que quando a GX esteve associada com a GG (F6) e com HPMC (F9) os resultados foram semelhantes. Muito embora houvesse maior retenção do fármaco para F6 (GX/GG) do que para F9 (GX/HPMC), possivelmente pela fraca capacidade de absorção de água do HPMC formando uma camada de gel mais fina na parte externa da matriz hidrofílica facilitando a saída do fármaco. Quando a GX esteve associada com o PAA (F1) o perfil de dissolução foi diferente, após 360 min. houve uma significativa melhora na liberação do fármaco. E quando esteve isolada (F8) o perfil de dissolução foi alto, como já visto anteriormente, pela alta porosidade da GX.

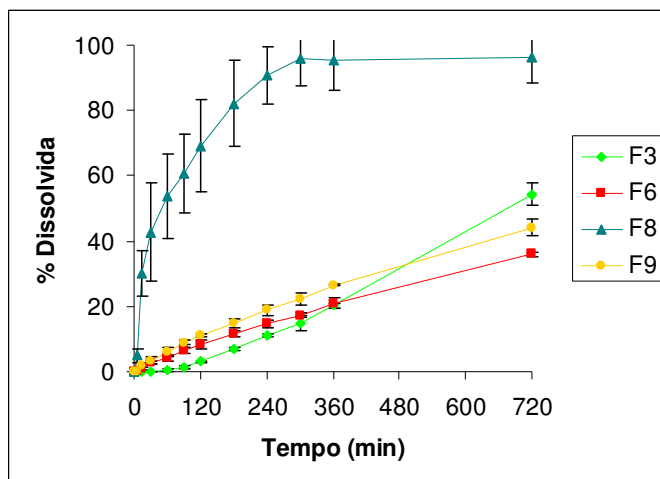


FIGURA 29 - Perfil de dissolução das formulações (F3, F6, F8, F9) obtido em tampão fosfato pH 6,8 (n=3)

Na FIGURA 30 nota-se que resultados muito próximos foram encontrados para a associação do HPMC com a GG (F7) e com a GX (F9), pois as duas gomas se comportaram de forma semelhante quando associadas com o HPMC. A associação do HPMC com o PAA (F4) apresentou perfil de dissolução, muito baixo e quando o HPMC esteve isolado (F10) apresentou a maior liberação do fármaco entre todas as formulações.

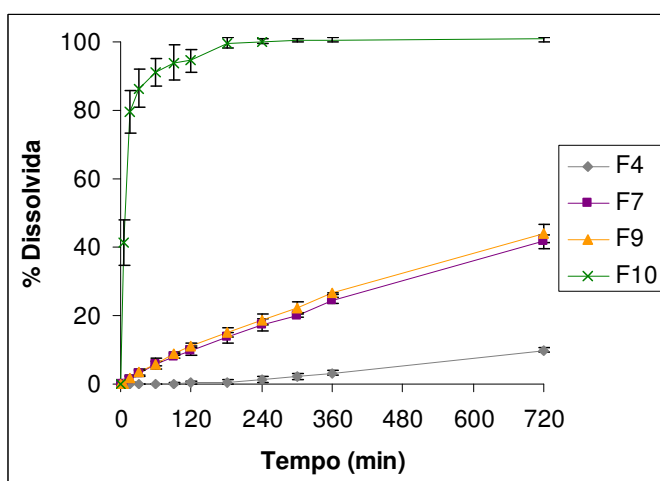


FIGURA 30 - Perfil de dissolução das formulações (F4, F7, F9, F10) obtido em tampão fosfato pH 6,8 (n=3)



Na FIGURA 31 observa-se o comportamento dos quatro polímeros: PAA, HPMC, GG e GX. Quando isolados apresentaram melhor desempenho de liberação do fármaco em comparação de quando se encontravam associados uns com os outros. E entre eles o que apresentou a menor liberação do fármaco foram as matrizes contendo a goma guar em sua composição.

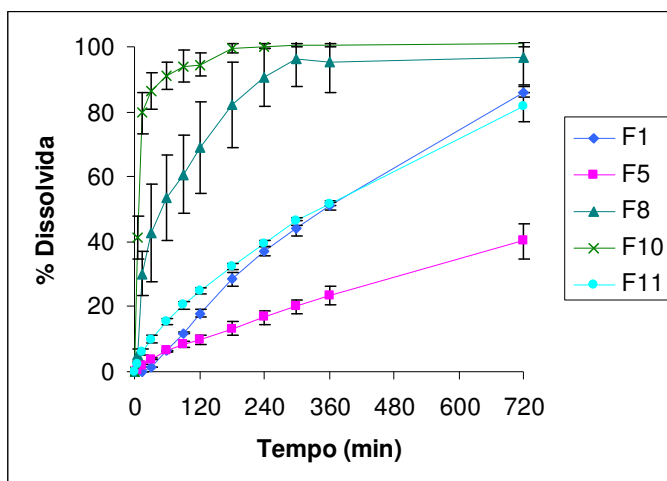


FIGURA 31 – Perfil de dissolução das formulações (F1, F5, F8, F10, F11) obtido em tampão fosfato pH 6,8 (n=3)

## 5.8 PERFIL DE DISSOLUÇÃO *VERSUS* ÍNDICE DE INTUMESCIMENTO

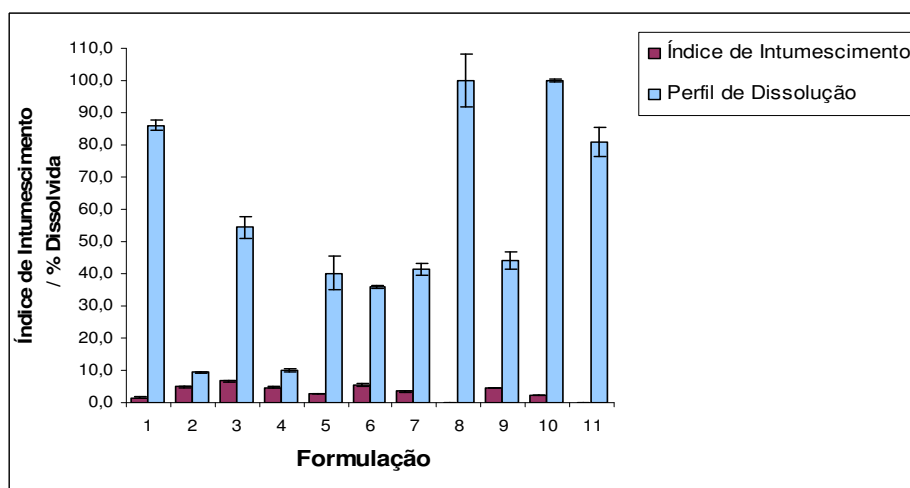


FIGURA 32 – Representação gráfica da relação de índice de intumescimento e % de Diclofenaco sódico dissolvido ao final de 720 min.

O índice de intumescimento da matriz está diretamente relacionado a liberação do fármaco da forma farmacêutica. A penetração gradual da água produz intumescimento do sistema matricial formando um gel hidratado pelo qual o fármaco terá que ultrapassar (LOPES, C. M., LOBO, J. M. S.; COSTA, 2005).

Muitos autores colocam que quanto maior o índice de intumescimento do polímero, mais lenta é a liberação do fármaco. Mas existem algumas peculiaridades, pois na FIGURA 32 observa-se que a formulação F3, embora tenha tido o maior índice de intumescimento, o perfil de dissolução não foi o menor. É possível que tal fato tenha ocorrido porque parte da matriz hidrofílica desintegrou durante o ensaio de dissolução, sofrendo o processo de erosão, liberando o fármaco. As formulações F1, F8 e F10, apresentaram a maior liberação do fármaco no ensaio de perfil de dissolução, durante o tempo de 12 horas e também foram as matrizes hidrofílicas que apresentaram o menor valor para o perfil de intumescimento. A formulação F8 nem pode ser avaliado o seu índice de intumescimento porque se desintegrou por completo na primeira hora do ensaio. As formulações F3, F6, e F9 que contêm a goma xantana associada com outros polímeros em suas formulações, apresentaram tanto índice de intumescimento, quanto perfil de dissolução muito parecido.

## 5.9 DETERMINAÇÃO DO MODELO CINÉTICO DE DISSOLUÇÃO DO FÁRMACO A PARTIR DAS MATRIZES HIDROFÍLICAS

Na TABELA 3 são apresentados os comportamentos da cinética de liberação do diclofenaco sódico nas diferentes formulações.

Para determinar a cinética de cada formulação foi necessário calcular o coeficiente de correlação linear ( $r^2$ ), utilizando as equações 3, 4 e 5 (Página 40) dos três modelos cinéticos. O valor mais próximo de um, indica o tipo de liberação do fármaco.

Nenhuma das formulações apresentou o modelo de Higuchi, onde a taxa de liberação do fármaco é proporcional a taxa de difusão do fármaco. Higuchi descreve o mecanismo de liberação dos fármacos como um processo de difusão baseado na lei de Fick. Entretanto, o uso desta relação em sistemas que intumescem pode tornar-se insuficiente, pois sistemas deste tipo podem ser erodíveis, devendo-se

atender ao atributo do relaxamento das cadeias poliméricas na liberação do fármaco (LOPES, LOBO, COSTA, 2005).

TABELA 3 – Valores do coeficiente de correlação na determinação do modelo cinético de liberação do Diclofenaco sódico nas formulações avaliadas

Formulações	Modelos Cinéticos		
	$r^2$ (Ordem Zero)	$r^2$ (Primeira Ordem)	$r^2$ (Higuchi)
1	0,9784	0,9747	0,9446
2	0,9628	0,958	0,7878
3	0,9628	0,9202	0,7645
4	0,9254	0,9196	0,6945
5	0,9846	0,9969	0,96
6	0,9883	0,9982	0,9508
7	0,9857	0,998	0,9568
8	0,831	0,9861	0,9684
9	0,9806	0,9974	0,9632
10	0,7547	0,9075	0,7767
11	0,9595	0,9917	0,9846

Observa-se que todas as formulações contendo o polímero PAA (F1, F2, F3 e F4) apresentaram cinética de zero ordem (TABELA 3), ou seja, a velocidade de dissolução foi independente da concentração de farmaco dissolvida, ideal para as formas farmacêuticas de liberação modificada. A velocidade de difusão do fármaco, do interior para o exterior da matriz, é menor que a respectiva velocidade de dissolução, formando uma solução saturada, que permite a cedência constante do fármaco. As formulações (F5, F6, F7, F8, F9, F10 e F11) apresentaram cinética de primeira ordem, com a taxa de dissolução dependente da concentração de farmaco dissolvida. Considerando-se que os modelos de zero ordem e Higuchi são mais adequados à perfis de dissolução de formas farmacêuticas de liberação modificada, as formulações F5, F6, F7, F8, F9, F10, apresentaram o perfil de dissolução junto ao modelo cinético em desacordo com o objetivo proposto.

## 6 - CONCLUSÃO

- As formulações contendo os polímeros associados apresentaram boa força de adesão, alto perfil de intumescimento e baixa dissolução do fármaco, supõe-se que isso tenha ocorrido pela interação entre as cadeias dos polímeros associados, dificultado assim a liberação do fármaco.
- O policarbofil isolado (F1) apresentou o melhor desempenho como matriz hidrofílica adesiva de liberação modificada apresentando cinética de dissolução de ordem zero.
- A matriz composta exclusivamente de HPMC apresentou características de forma farmacêutica de liberação imediata com dissolução de 86% de fármaco em 30 minutos e baixa capacidade adesiva.
- A matriz composta por goma guar isolada apresentou perfil com baixa dissolução de fármaco liberando 40% ao final de 12 horas, provavelmente pela concentração de goma utilizada em relação a quantidade de fármaco na formulação.
- A goma xantana apresentou liberação de 90% em 240 minutos de ensaio, força e tempo de adesão baixa, e seu índice de intumescimento não pode ser avaliado pela matriz ter sofrido processo de desintegração durante a primeira hora de ensaio.
- A hidroxipropilmetilcelulose, goma guar e goma xantana quando utilizados isoladamente apresentaram baixa adesividade, sendo indicadas para o preparo de formas farmacêuticas adesivas apenas em associação entre si ou com outros polímeros.
- A cinética de liberação do fármaco *in vitro* das formulações F1, F2, F3 e F4 apresentaram modelo cinética de ordem zero, caracterizados por liberação independente da concentração da espécie dissolvida.

## 7 - REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

AHMED, A. A.; NAIK, H.S.B.; SHERIGARA, B.S. Synthesis and characterization of chitosan-based pH-sensitive semi-interpenetrating network microspheres for controlled release of diclofenac sodium. **Carbohydrate Research**, v. 344, n. 5, p. 699-706, mar. 2009.

AKBARI, J.; NOKHODCHI, A.; FARID, D.; MASSOUD, A.; SIAHI-SHADBAD, M. R.; SAEEDI, M. Development and evaluation of buccoadhesive propranolol hydrochloride tablet formulations: effect of fillers. **IL Farmaco**, v.59, n.2, p.155-161, fev. 2004.

ALLEN, L. Diluentes para cápsulas e comprimidos. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**. v. 5, N 4, p 126-131. 2003.

ALI, J.; KHAR, R.; AHUJA, A.; KALRA, R. Buccoadhesive erodible disk for treatment of oro-dental infections: design and characterisation. **International Journal of Pharmaceutics**, v.238, n.1-2, p.93-103, maio 2002.

AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA. **Resolução n. 899**: Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos". Brasil, 2003. Disponível em: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br). Acesso em 12/01/2009.

BATEMAN, D. N. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Medicine**, v.35, n.12, p.639, dez. 2007.

BIJU, S. S.; SAISIVAM, S.; RAJAN, M. G. N. S.; MISHRA, P. R. Dual coated erodible microcapsules for modified release of diclofenac sodium. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.58, n.1, p.61-67, jul. 2004.

CARVALHO FILHO, M. A. da S. **Preparação e estudo termoanalítico dos cinamatos de terras raras, exceto (Escandio), no estado sólido**. Araraquara,

2000. 147f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química de Araraquara, Universidade Estadual Paulista.

CARVALHO, W. A. Analgésico, antipiréticos e antiinflamatórios. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 386-410.

CASTRO, W. V.; OLIVEIRA, M. O.; NUNAN, de A. E.; MOREIRA, L. M. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos gastro-resistentes de diclofenaco sódico 50mg comercializados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.86, n.1, p.45-50, mar. 2005.

CAVALCANTI, O. A.; FREITAS, A. B. R. Goma guar como excipiente em matrizes hidrofílicas: avaliação do índice de hidratação. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 23, n.3, p.334-338, abr. 2004.

DESAI, K. G.; KUMAR, T. M. Preparation and evaluation of a novel buccal adhesive system. **AAPS PharmSciTech**, v.5, n.3, p. 35, abr. 2004.

DUCHÊNE, D.; TOUCHARD, F.; PEPPAS, N. A. Pharmaceutical and medical aspects of bioadhesive systems for drug administration. **Drug Development Industrial Pharmacy**, v. 14, p. 283-318, 1988.

EL-SAMALIGY, M. S.; YAHIA, S. A.; BASALIOUS, E. B. Formulation and evaluation of diclofenac sodium buccoadhesive discs. **International Journal of Pharmaceutics**, v.286, n.1-2, p.27-39, nov. 2004.

FANG, J. Y., SUNG K. C.; LIN, H.; FANG, C. Transdermal iontophoretic delivery of diclofenac sodium from various polymer formulations: in vitro and in vivo studies. **International Journal of Pharmaceutics**, v.178, n.1, p.83-92, fev. 1999.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA: Parte II. 4ª ed. São Paulo: Atheneu. 2002. p.144.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios Físico-Químicos em Farmácia**. São Paulo: Edusp. 2003.

GENNARO, A. R. **Remington - A ciência e a prática da farmácia**. 2004

GUO, J. H.; COOKLOCK, K. M. Bioadhesive polymer buccal patches for buprenorphine controlled delivery: solubility consideration. **Drug development and industrial pharmacy**, v.21, n.14, p.2013-2019. 1995

GUO, J. H.; SKINNER, G. W.; HARCUM W. W.; BARNUM, P. E. Pharmaceutical applications of naturally occurring water-soluble polymers. **Pharmaceutical Science e Technology Today**, v.1, n. 6, p.254-261, set. 1998.

HAUPT, S.; ZIONI, T.; GATI, I; KLEINSTERN, J.; RUBINSTEIN, A. Luminal delivery and dosing considerations of local celecoxib administration to colorectal cancer. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.28, n.3, p.204-211, jun. 2006.

JOHNSTON, T. P.; SALAMAT-MILLER, N.; CHITTCHANG, M. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.57, p.1666-1691, set. 2005.

JUG, M.; BECIREVIC-LACAN, M. Influence of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complexation on piroxicam release from buccoadhesive tablets. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.21, n.2-3 p.251-260, fev. 2004.

JUNG, S. J.; CHOI, S. O.; UM, S. Y.; KIM, J. I.; CHOO, H. Y. P.; CHOI, S. Y.; CHUNG, S. Y. Prediction of the permeability of drugs through study on quantitative structure-permeability relationship. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** , v.41, n.2, p.469-475, maio 2006.

KHANNA, R.; AGARWAL, S. P.; AHUJA, A. Preparation and evaluation of bioerodible buccal tablets containing clotrimazole. **International Journal of Pharmaceutics**, v.138, p.67-73, mar. 1996.

KIBBE, A. H. **Handbook of Pharmaceutical excipients**, London: Pharmaceutical Press, 2000, p. 186-306.

KINCL, M.; VEBER, M.; VRECER, F. Characterization of factors affecting the release of low-solubility drug from prolonged release tablets. **Analytica Chimica Acta**, v.502, n.1, p.107-113, jan. 2003.

LIMA NETO, S.A., PETROVICK, P.R. A celulose na farmácia. **Caderno de Farmácia**, v. 13, n. 1, p. 19-23, 1997.

LOPES, C. M., LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.41, n.2 p.143-154, abr/jun. 2005.

MADSEN F., EBERTH, K., SMART J. D. A rheological assessment of the nature of interactions between mucoadhesive polymers and a homogenised mucus gel. **Biomaterials**, v.19, p.1083-1092, jan. 1998.

MATOS, J. do R.; MERCURI, L. P.; STOROPIRTIS, S.; PINHO, J. de J. R. G. de. Aplicação de métodos termoanalíticos em estudos de pré-formulação de comprimidos de cloridrato de metformina – Parte II. **Revista Portuguesa de Farmácia**, v. LI, n. 1, p. 33-41, 2001.

MOHAMMADI-SAMANI, S.; BAHRI-NAJAFI, R.; YOUSEFI, G. Formulation and in vitro evaluation of prednisolone buccoadhesive tablets. **IL Farmaco**, v.60, n.4, p. 339-344, apr. 2005.

MUNDAY, D. L.; COX, P. J. Compressed xanthan and karaya gum matrices: hydration, erosion and drug release mechanisms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 203, p. 179-192, 2000.



PATEL, V. M.; PRAJAPATI, B. G.; PATEL, M. M. Formulation, evaluation, and comparison of bilayered and multilayered mucoadhesive buccal devices of propranolol hydrochloride. **AAPS PharmSciTech**, v.8, n.1, p.22, mar 2007.

PEPPAS, N. A.; MIKOS, A. G. Experimental methods for determination of bioadhesive bond strength of polymers with mucus. **S.T.P. Pharma**, v.5, n.3, p.187-191. 1989.

PERIOLI, L.; AMBROGI, V.; RUBINI, D.; GIOVAGNOLI, S.; RICCI, M.; BLASI, P.; ROSSI, C. Novel mucoadhesive buccal formulation containing metronidazole for the treatment of periodontal disease. **Journal of Controlled Release**, v.95, n.3, p.521-33, mar. 2004.

PESSINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.43, n.4, p. 491-502, out./dez. 2007.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C. *et al.* **Tecnologia Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Caloeste Gulbenkian, v.1. 2002

PROIKAKIS, C. S.; TARANTILI, P. A.; ANDREOPOULOS, A. G. The role of polymer/drug interactions on the sustained release from poly (DL-lactic acid) tablet. **European Polymer Journal**, v.42, p.3269-3276, ago. 2006.

PRUDAT-CHRISTIAENS, C.; ARNAUD, P.; ALLAIN, P.; CHAUMEIL, J. C. Aminophylline bioadhesive tablets attempted by wet granulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v.141, p.109-116, maio 1996.

ROBERTS II, L. J.; MORROW, J. D. Analgésico-antipiréticos, agentes antiinflamatórios e fármacos utilizados no tratamento de gota. In: GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. p. 517-550.

SAVASER, A.; OZKAN, Y.; ISIMER A. Preparation and in vitro evaluation of sustained release tablet formulations of diclofenac sodium. **IL Farmaco**, v.60, n.2, p.171-177, fev. 2005.

SU, S. F.; CHOU, C. H.; KUNG C. F.; HUANG J. D. In vitro and in vivo comparison of two diclofenac sodium sustained release oral formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, v.260, n.1, p.39-46, jul. 2003.

SUDHAKAR, Y.; KUOTSU, K.; BANDYOPADHYAY A. K. Buccal bioadhesive drug delivery--a promising option for orally less efficient drugs. **Journal of Controlled Release**, v.114, n.1, p.15-40, ago. 2006.

TAMBURIC, S.; CRAIG Q. M. D. The Use of Bioadhesive Polymers as a Means of Improving Drug Delivery. In: KARSA, D. R.; STEPHENSON, R. A. **Chemical Aspects of drug delivery systems**. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 1996. p.11-37.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA/The National Formulary. 28.ed. Rockville: US Pharmacopeial Convention, 2005. p. 626-627.

VENDRUSCOLO, C. W.; ANDREAZZA, I. F.; GANTER, J. L. M. S.; FERRERO, C.; BRESOLIN, T. M. B. Xanthan and galactomannan (from M. scabrella) matrix tablets for oral controlled delivery of theophylline. **International Journal of Pharmaceutics**, v 296, p. 1-11, abr. 2005.

VARSHOSAZ, J.; DEHGHAN Z. Development and characterization of buccoadhesive nifedipine tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.54, n.2, p.135-141, set. 2002.

WALLER, P. J.; ARNESEN, K.; GRAFFNER, C.; MULLER, B.W. Optimization of the amount of xanthan gum and guar gum in a matrix tablet formulation using a central composite desing. **Acta Pharmaceutica Nordica**, v. 4, n. 4, p. 291-296, 1992b.

ZAHEDI, P.; LEE P. L. Solid molecular dispersions of poorly water-soluble drugs in poly (2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.65, n.3, p.320-8, mar. 2007.

ZILNIK, L. F.; JAZBINSEK, A.; HVALA, A.; VRECER F.; KLAMT A. Solubility of sodium diclofenac in different solvents. **Fluid Phase Equilibria**, v.261, n.1-2, p.140-145, jul. 2007.